

Aus der Klinik für Neurochirurgie
Sektion Funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Univ.-Prof. Dr. med. Jan Vesper
(Direktor: Prof. Dr. med. Jan Frederick Cornelius)

Prädiktoren für perioperative Komplikationen
der Tiefenhirnstimulation bei Patienten mit
Bewegungsstörungen

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

vorgelegt von
Louisa Lobkowicz
2023

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Jan Vesper

Zweitgutachter: PD Dr. med. Lars Wojtecki

Für Charlotte und Ludmila

Zusammenfassung

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) hat sich zu einer etablierten und sicheren Therapiemöglichkeit für refraktäre Bewegungsstörungen, wie das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS), der Essentielle Tremor (ET) sowie für Dystonie entwickelt. Leitliniengerecht werden all diese Erkrankungen primär medikamentös behandelt, wenn diese keine ausreichende Symptomlinderung mehr erzeugen können, wird der Einsatz von invasiveren Verfahren, wie die THS in Erwägung gezogen. Dieser Eingriff, wie jede chirurgische Maßnahme beinhaltet verschiedene Komplikationen. Um diese Komplikationen perioperativ besser zu antizipieren, sowie die Patientenselektion und Aufklärung der Patienten zu optimieren wurde in dieser wissenschaftlichen Arbeit der Einfluss möglicher Prädiktoren prä- und intraoperativ retrospektiv untersucht. Die Prädiktoren bestanden aus krankheits-spezifischen Faktoren, wie unter anderem Erkrankungsdauer, H/Y-Stadium, UPDRS III Score sowie nicht krankheits-spezifische Faktoren, wie Alter, Diagnose, Nebenerkrankungen und Operationsdauer. All diese wurden bei Patienten, die zwischen Januar 2016 bis einschließlich Oktober 2020 eine THS in dem Universitätsklinikum Düsseldorf erhalten haben, beobachtet. Zu der Gesamtgruppe gehörten 160 Patienten, die in Vollnarkose und 21 Patienten, die als Wacheingriff die THS erhalten haben. Es zeigten sich einerseits chirurgische Komplikationen, wie intrakranielle Blutung, Hämatom im Bereich des Stimulators, sowie Infektionen im Bereich des Stimulators und der Elektrode, andererseits neurologische Komplikationen, wie postoperatives Delir und milde kognitive Beeinträchtigungen.

Diese Arbeit kam zu dem Ergebnis, dass so gut wie alle erhobenen Prädiktoren keinen klinisch einsetzbaren signifikanten Einfluss auf das Entstehen der perioperativen Komplikationen der THS haben. Diese Feststellung reiht sich in die aktuelle wissenschaftliche Datenlage ein, die auch mehrheitlich zu der gleichen Erkenntnis kamen. Schlussendlich dient diese Arbeit zum Teil einer deskriptiven Darstellung der möglichen Komplikationen, die innerhalb einer THS auftreten können, sowie der Bestätigung, dass dieser Eingriff eine sichere und erfolgsversprechende Therapiemöglichkeit ist, die die Lebensqualität vieler Patienten unabhängig u.a. von Alter, Dauer und Schweregrad ihrer Erkrankung, deutlich verbessert.

Abstract

Deep brain stimulation (DBS) has become an established and safe treatment option for refractory movement disorders such as idiopathic Parkinson's syndrome (IPS), essential tremor (ET) and dystonia. In accordance with guidelines, all these disorders are primarily treated with medications; when these can no longer produce adequate symptom relief, the use of more invasive procedures, such as DBS, is considered. This procedure, like any surgical procedure involves various complications. Therefore this scientific work tried to retrospectively investigate the influence of possible pre- and intraoperative predictors, in order to anticipate these complications better as well as optimizing patient selection and preoperative patient education. The predictors consisted of disease-specific factors, such as disease duration, H/Y stage, UPDRS III score, and non-disease-specific factors, such as age, diagnosis, secondary diseases, and surgery duration, among others. All of these were observed in patients who received DBS at Düsseldorf University Hospital between January 2016 and October 2020. The total group included 160 patients who received DBS under general anesthesia and 21 patients who received DBS as an awake procedure. On the one hand, surgical complications such as intracranial hemorrhage, hematoma in the area of the pulse generator, and infections in the area of pulse generator and the electrode were observed. On the other hand, neurological complications, such as postoperative delirium and mild cognitive impairment.

This work concluded that virtually all of the predictors surveyed had no relevant clinical significant influence on the occurrence of the perioperative complications of DBS. This finding is in line with the current literature. Finally, this work serves in part as a descriptive presentation of the possible complications that can occur within DBS, as well as the confirmation that this procedure is a safe and promising treatment option that significantly improves the quality of life of many patients regardless of age, duration and severity of their disease, among other factors.

Abkürzungsverzeichnis

BMI	<i>Body Mass Index</i>
Bspw.	Beispielsweise
CT	Computertomographie
D	Dystonie
DBS	<i>Deep Brain Stimulation</i>
ET	Essentieller Tremor
Gpi	<i>Globus pallidus internus</i>
H/Y-Stadium	Hoehn-Yahr-Stadium
IPG	<i>Implanted Pulse Generator</i>
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
ITN	Intubationsnarkose
LA	Lokalanästhesie
MCI	<i>Mild Cognitive Impairment</i>
MDRS	<i>Mattis Dementia Rating Scale</i>
MDS	<i>Movement Disorder Society</i>
MER	<i>Microelectrode recordings</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assesment</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
THS	Tiefe Hirnstimulation
TW	<i>Therapeutic Window</i>
STN	<i>Nucleus subthalamicus</i>
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
VIM	<i>Nucleus ventralis medius</i>

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Bewegungsstörungen	1
1.1.1 Idiopathisches Parkinson-Syndrom.....	1
1.1.1.1 Ätiologie.....	1
1.1.1.2 Pathophysiologie	2
1.1.1.3 Klinisches Erscheinungsbild	2
1.1.1.4 Diagnostik	3
1.1.1.5 Medikamentöse Therapiemöglichkeiten	4
1.1.2 Essentieller Tremor	4
1.1.2.1 Ätiologie.....	4
1.1.2.2 Pathophysiologie	5
1.1.2.3 Klinisches Erscheinungsbild	5
1.1.2.4 Diagnostik	6
1.1.2.5 Medikamentöse Therapiemöglichkeiten	7
1.1.3 Dystonie	7
1.1.3.1 Ätiologie.....	8
1.1.3.2 Pathophysiologie	8
1.1.3.3 Klinisches Bild	8
1.1.3.4 Diagnostik	9
1.1.3.5 Medikamentöse Therapiemöglichkeiten	10
1.2 Tiefe Hirnstimulation als interventionelle Therapieoption	10
1.2.1 Indikationsstellung	10
1.2.1.1 Tiefe Hirnstimulation für idiopathisches Parkinson-Syndrom.....	10
1.2.1.2 Tiefe Hirnstimulation für Essentieller Tremor.....	11
1.2.1.3 Tiefenhirnstimulation für Dystonie.....	12
1.2.2 Operationstechnik	13
1.2.3 Auswahl des Zielpunktes und der Wirkmechanismus	13
1.2.3.1 Zielpunkt für IPS.....	13
1.2.3.2 Zielpunkt für Essentiellen Tremor	14
1.2.3.3 Zielpunkt für Dystonie	14
1.2.4 Wacheingriff oder Vollnarkose als mögliches Operationsverfahren	15
1.2.5 Mikroelektrodenableitung	16
1.3 Perioperative Komplikationen	16
1.3.1 Chirurgische Komplikationen	16
1.3.1.1 Intraoperative Komplikationen	16

1.3.1.1.2 Intrakranielle Blutung	16
1.3.1.2 Postoperative Komplikationen	17
1.3.1.2.1 Hämatom im Bereich des Neurostimulators	17
1.3.1.2.2 Infektion der <i>Hardware</i> bei tiefer Hirnstimulation	17
1.3.2. Neurologische Komplikationen	18
1.3.2.1 Verhaltensstörungen und kognitive Veränderungen	18
1.4 Ethikvotum	18
1.5 Ziel dieser Doktorarbeit	18
2. Methoden	20
2.1 Methoden der Datenerhebung	20
2.2 Präoperative Charakteristika	20
2.2.1 Diagnostische Messinstrumente	20
2.2.1.1 Hoehn-Yahr Skala.....	20
2.2.1.2 Unified Parkinson's Disease Rating Scale	21
2.2.1.3 Neuropsychologische Testung	21
2.3 Operationsverfahren	22
2.4 Monopolar Review	23
2.5 Statistische Methoden	24
3. Ergebnisse.....	25
3.1 Zusammenstellung des Patientenkollektives.....	25
3.1.1 Nebenerkrankungen	27
3.2 Vergleich der präoperativen Charakteristika zwischen Lokalanästhesie und Vollnarkose	27
3.3 Perioperative Komplikationen	28
3.3.1 Chirurgische Komplikationen	28
3.3.1.1 Intraoperative Komplikation	28
3.3.1.1.1 Intrakranielle Blutung	28
3.3.1.1.2 Postoperative Komplikation.....	30
3.3.1.1.2.1 Hämatom im Bereich des Neurostimulators	30
3.3.1.1.2.2 Infektion im Bereich des Neurostimulators	31
3.3.1.1.2.3 Infektion im Bereich der Elektroden.....	32
3.3.2 Neurologische Komplikationen	33
3.3.2.1 Delir.....	33
3.3.2.2 Postoperative kognitive Beeinträchtigung	33
4. Diskussion	34
4.1. Chirurgische Komplikationen	34
4.1.1 Intraoperative Komplikationen	34

4.1.1.2 Intrakranielle Blutungen.....	34
4.1.2 Postoperative Komplikationen	38
4.1.2.1 Postoperative Komplikation des Neurostimulators.....	38
4.1.2.2 Hämatom im Bereich des Neurostimulators	39
4.1.2.3 Infektion im Bereich des Neurostimulators	39
4.1.2.4 Infektion der Elektroden.....	40
4.2 Neurologische Komplikationen	42
4.2.1 Psychiatrische Veränderung.....	42
4.2.1.1 Delir.....	42
4.2.1.2 Milde kognitive Beeinträchtigung.....	44
4.3 Einschränkung der Arbeit	46
4.4 Schlussfolgerung	47
5.Literaturverzeichnis	49

1. Einleitung

1.1 Bewegungsstörungen

1.1.1 Idiopathisches Parkinson-Syndrom

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) wurde zum ersten Mal 1817 durch James Parkinson in seinem „*An Essay on the shaking Palsy*“ beschrieben (1). Gegenwärtig gilt es, nach Demenz des Alzheimer-Typen, als zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung weltweit und führt zu einem signifikanten Verlust der Lebensqualität. Insgesamt sind ungefähr 4 Millionen Menschen betroffen, wobei in den einkommensstarken Ländern die Inzidenz dieser Erkrankung innerhalb der ganzen Population 14 aus 100 000 Menschen und bei der Bevölkerung über 65 Jahren 160 aus 100 000 beträgt (2). In der Gesamtbevölkerung der Welt in 2021? beträgt die Prävalenz 0,3% und steigt mit zunehmendem Alter auf 1% in der Altersgruppe über 65 Jahren (3). Es scheint eine deutliche interkontinentale geographische Variation des Auftretens von IPS zu geben, nachdem das Vorkommen deutlich niedriger in Afrika als in Europa und Nordamerika ist (4, 5). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt am Anfang der 60. Lebensdekade und Männer sind 1.5:1 anfälliger zu erkranken als Frauen (6). Die *young-onset Parkinson's Disease*, die 5-10% aller Patienten, die mit IPS diagnostiziert werden, betrifft, zeigt sich deutlich früher, zwischen 21 und 40 Jahren (7, 8).

1.1.1.2 Ätiologie

Die Ursache von IPS ist weiterhin noch nicht vollständig erforscht. Nach aktuellem wissenschaftlichem Stand geht man von einem Zusammenspiel von genetischen und nicht-genetischen Risikofaktoren aus. Genetische Mutationen wie PARK-SNCA (PARK1), PARK-Parkin (PARK2), PARK-LRRK2 (PARK8) und PARK-GBA wurden als monogenetische Formen von IPS beschrieben und als Risikofaktoren identifiziert (9). Aufgrund des medianen Erkrankungsalters von 60 Jahren, wird das Alter als wichtigster Prädiktator der Krankheitsentstehung gewertet. Demzufolge spielen die altersbedingten biologischen Dysfunktionen, unter anderem Dysfunktion der Telomere, genetische Instabilität und epigenetische Veränderungen, eine entscheidende Rolle (10, 11). Des Weiteren werden verschiedene Umweltfaktoren als Einflüsse der Erkrankung vermutet. Zu den Relevantesten gehören Pestizide, Exposition gegenüber Schwermetallen, Milchprodukte, Metamphetamine, traumatische Hirnverletzungen und Diabetes (12, 13).

1.1.1.3 Pathophysiologie

Die Neuropathologie des IPS ist durch den fortschreitenden Verlust dopaminerger Neuronen in der *pars compacta* der *Substantia nigra* gekennzeichnet, sodass ein Ungleichgewicht zwischen den hemmenden und aktivierenden Anteilen der extrapyramidalen Motorik besteht (14). Der progrediente Verlust von melaninhaltigen Neuronen führt zu einer makroskopisch sichtbaren Depigmentierung und Substanzreduktion der betroffenen Hirnregion (15). In den verlorenen Dopaminneuronen ist das Pigment Neuromelanin enthalten, welches aus oxidativen Metaboliten des Dopamins entsteht und woher die *Substantia nigra* ihren Namen bekam (16). Neben der neuronalen Degeneration der *Substantia nigra* sind auch extranigrale Strukturen des motorischen Systems, sowie zahlreiche Zentren des limbischen Systems und der autonomen Regulation betroffen. Folglich werden im Verlauf dieser Erkrankung das zentrale, periphere und enterische Nervensystem schwerwiegend zerstört (17). Verschiedene molekulare Ereignisse wurden einheitlich in humanem postmortalem Gewebe des Gehirns der IPS Patienten identifiziert. Dazu gehören Fehlfaltungen von Proteinen wie α -Synuklein, mitochondriale Dysfunktionen, Beeinträchtigungen der Protein-Clearance, Neuroinflammation und oxidativer Stress (18, 19). Ein histopathologisches Merkmal des idiopathischen Parkinson-Syndroms ist das Vorkommen von intraneuronalen Einschlusskörpern, sogenannten Lewy-Körperchen, in betroffenen Zellregionen. Sie bestehen überwiegend aus α -Synuklein, Ubiquitin und veränderten Baubestandteilen des neuronalen Zytoskeletts (16). Ihre Pathogenese bleibt fragwürdig, und es ist unklar, ob sie als Ursache oder als Folge bewertet werden sollen, jedoch ist dessen Vorhandensein für die neuropathologische Bestätigung der klinischen Diagnose zwingend erforderlich (20).

1.1.1.4 Klinisches Erscheinungsbild

Die drei Kardinalsymptome des IPS sind Ruhetremor, Rigor und Bradykinese (21). Die posturale Instabilität zählt nicht zu den 3 Hauptsymptomen, tritt jedoch häufig im Rahmen der voranschreitenden Erkrankung nach einigen Jahren auf. Es wird davon ausgegangen, dass ab einer Degeneration der Neurone der *Substantia nigra* von 50-70% die motorischen Symptome des IPS auftreten (22). Bei 70% der Patienten zeigt sich der meist unilateral beginnende Ruhetremor mit einer Frequenz von 4-6 Hz als primäres Symptom. Dieser potenziert sich durch Aufregung, kontralaterale Bewegung und in Anwesenheit von medizinischem Personal. Der Rigor zeigt sich als wachsender Widerstand in der Erhöhung des Muskeltonus bei passiver Bewegung einer Extremität. Durch kontralaterale motorische

Bewegung und mentale Anstrengung wird dieser verstärkt (23). Die Bradykinese äußert sich als Verlangsamung der Willkürmotorik und beginnt meist mit Schwierigkeiten der Bewältigung von feinmotorischen Aufgaben, sowie dem reduzierten Armschwing während des Gehens (24). Die posturale Instabilität stellt sich als sukzessiver Mangel an Gleichgewicht dar, der sich mit einem erhöhten Sturzrisiko manifestiert. Hinzukommend besteht ein pathognomonisches Gangbild: kleinschrittig mit einer erhöhten Anzahl an Wendeschritten. Es kann zu Dystonie und anderen unwillkürlichen motorischen Entäußerungen, Mikrophagie, Hypomimie und -phonie kommen. Neben den oben genannten motorischen Dysfunktionen dieser Erkrankung sind auch verschiedene nicht-motorische Symptome typisch (25). Darunter fallen autonome Dysfunktionen, die sich in Obstipation, Harndrang, erhöhte Harnfrequenz und orthostatische Hypotension äußern, sowie kognitiver Abbau, Verlangsamung der Darmpassage, sexuelle Dysfunktion und Hyperhidrosis (23, 24, 26-28).

1.1.1.5 Diagnostik

Zur klinischen Befundung des IPS hat die *International Parkinson and Movement Disorder Society* folgende Kriterien für eine gesicherte Diagnose festgelegt (28):

- I. *„Vorhandensein des klinischen Bildes eines Parkinsonismus mit Bradykinese und mindestens einem weiteren Kardinalsymptom, wie Tremor und/oder Rigor und/oder posturale Instabilität.*
- II. *Folgenden Ausschlusskriterien sollten nicht vorhanden sein: ausgeprägte zerebelläre Symptome, Einnahme von anti-dopaminerger Medikation, Vorliegen einer anderen Erkrankung, die die Symptome des Patienten bedingen oder die wahrscheinlicher angesehen werden als IPS.*
- III. *Das Vorliegen von mindestens zwei weiteren Kriterien, wie ausgeprägte Besserung nach Einnahme von dopaminerger Medikation mit ggfs. Auftreten hierdurch induzierter Dyskinesien oder der Verlust des Geruchsinnes, sollte gegeben sein.*
- IV. *Das Fehlen von sog. red flags-Symptomen: Diese würden eher auf andere Erkrankungen hinweisen, bspw. rasches Fortschreiten der Symptomatik, völliges Fehlen der Progredienz über einen Zeitraum von mehreren Jahren oder der Symptombeginn mit stark ausgeprägter bulbärer oder autonomer Symptomatik.“*

1.1.1.6 Medikamentöse Therapiemöglichkeiten

Bis zum heutigen Zeitpunkt ist keine kausale Therapie für IPS vorhanden. Jedoch kann symptomatisch durch medikamentöse Behandlung ein Ausgleich des Dopaminmangels durchgeführt werden. Der Goldstandard besteht aus der Dopaminvorstufe Levodopa, die standardmäßig als Kombinationspräparat mit einem peripher wirksamen L-Dopa-Decarboxylase-Hemmer (bspw. Benserazid oder Carbidopa) eingenommen wird (29). Nachdem der L-Dopa-Decarboxylase-Hemmer die Blut-Hirnschranke verlangsamt passiert, kann Levodopa im zentralen Nervensystem in Dopamin umgewandelt werden und so den bestehenden Dopaminmangel ausgleichen (25). Da die Langzeit-Einnahme von Levodopa mit Nebenwirkungen wie motorische Fluktuationen und Dyskinesien einhergeht, wird der Einsatz im frühen Krankheitsstadium oft zugunsten anderer Therapieoptionen wie MAO-B-Hemmern (z.B. Selegelin), NMDA-Antagonisten (z.B. Amantadin) und Dopamin-Agonisten (z.B. Pramipexol, Ropinirol) hinausgezögert. Kann durch die medikamentöse Therapie keine ausreichende Symptommelinderung mehr erzielt werden, dann wird der Einsatz invasiver Therapiemöglichkeiten erwogen. Dazu gehören kontinuierlich applizierende subkutane Apomorphinpumpen, duodenale Levodopa-Pumpen oder die Tiefe Hirnstimulation. Ziele sind der Erhalt der motorischen Fähigkeiten, Dosisreduktion der Medikamente und ein Rückgewinn der Lebensqualität (3, 30).

1.1.2 Essentieller Tremor

Diese Erkrankung gehört zu einem der häufigsten neurologischen Krankheitsbilder mit einer weltweiten Prävalenz für alle Altersgruppen von 0,4 - 6% (31). Essentieller Tremor (ET) beeinträchtigt ungefähr 1% der Bevölkerung und wird in einigen epidemiologischen Studien mit einem bimodalen Verteilungsmuster hinsichtlich des Alters beschrieben (32, 33). Die Prävalenz korreliert drastisch mit zunehmendem Alter, mit 4,6% der betroffenen Menschen über 65 Jahren und 20% bei betroffenen Menschen über 90 Jahren (34). Trotzdem treten 4,6-5,3% (etwa einer von 20) aller neuen ET-Fälle in den ersten beiden Lebensjahrzehnten auf und werden dann gehäuft auf genetische Ursachen zurückgeführt (35, 36).

1.1.2.1 Ätiologie

Anzunehmen ist, dass die Ätiologie des essentiellen Tremors durch ein Zusammenspiel der Faktoren der Epigenetik beeinflusst wird. Man geht davon aus, dass die Wahrscheinlichkeit, an ET zu erkranken, sich verfünffacht, wenn ein Familienmitglied an ET leidet und sogar

verzehnfacht, wenn Angehörige in der zweiten bis dritten Lebensdekade diagnostiziert wurden (37, 38). In einer eineiigen Zwillingsstudie zeigte sich bei bis zu 60% eine Konkordanz des Auftretens von ET (39). Jedoch wiesen 40% der Fälle keine familiäre Häufung auf. Dementsprechend müssen auch andere Einflussfaktoren nicht genetischen Ursprungs als mögliche Ursachen erwogen werden (40, 41). Umweltfaktoren wie β -Karbolinalkaloide (bspw. Harmane), Blei und Pestizide werden als nicht genetische Risikofaktoren beschrieben (42).

1.1.2.2 Pathophysiologie

Die aktuelle Forschung vermutet den Ursprung der Erkrankung im Kleinhirn. Dafür sprechen Studien, die sich auf die neurologische Bildgebung und die dementsprechende Hirnregion bei ET fokussierten (43, 44) und ebenso klinische Studien, die die zerebrale Beteiligung beobachteten (45, 46). Die vielen Verbindungen des Kleinhirns zu anderen Hirnregionen, einschließlich des *Thalamus*, des *Mesencephalons* und der *Medulla oblongata* sowie des frontalen *Kortex*, könnten das breite klinische Spektrum des ET mit seinem gestörten Netzwerk und den Einfluss auf das gesamte zentrale Nervensystem erklären. Aktuelle postmortal durchgeführte, neuropathologische Untersuchungen haben Veränderungen in den Purkinje-Zellen und den darum liegenden Neuronen des zerebralen Kortex bei ET Patienten festgestellt (47). Ferner wurde in der Studie von Louis *et al.* bei einer kleineren Patientengruppe von 33 Patienten Lewy-Körperchen im *Locus coeruleus* gefunden. Das Vorhandensein dieser Lewy-Körperchen könnte einen Ansatz in der Erklärung für die klinische Überschneidung des Krankheitsbildes von IPS und ET darstellen (48).

1.1.2.3 Klinisches Erscheinungsbild

Das Fortschreiten des ET verläuft progredient. Das klinische Bild beinhaltet einen Aktionstremor der Arme mit oder ohne Haltetremor. Dieser zeigt sich rhythmisch von agonistischen und antagonistischen Muskeln mit einer typischen Frequenz von 8-12 Hz. Typischerweise sind beide Seiten der oberen Extremitäten betroffen, wobei eine leichte Asymmetrie in der Amplitude des Tremors auftreten kann (49). Charakteristisch hierfür sind schnelle Flexions- und Extensionsbewegungen der Finger (50). Der Tremor kann jedoch auch in anderen Körperregionen verschieden häufig auftreten, wie in den Beinen 12%, Kopf 33%, Stimme 16%, Gesicht 3% und Rumpf in 3% (50, 51). Eine typische Spätentwicklung

der Erkrankung ist die klinische Manifestation des Kopftremors. Bei isoliertem Auftritt müssen jedoch alternative Ursachen in Betracht gezogen werden (z.B. Dystonie) (52). Typischerweise zeigen ca. 50% der Patienten eine Symptomverbesserung unter Alkoholeinnahme (53). Obwohl ET primär als Bewegungsstörung angesehen wird, gibt es zunehmend Hinweise auf andere, nicht-motorische Merkmale. Darunter fallen Hörminderung, Riechstörungen, Depression, Angststörungen und ein niedriger BMI (54-56). Die Berücksichtigung der klinischen Merkmale bestätigt die Vermutung, dass der ET im Kleinhirn beginnt, sich im Verlauf ausbreitet und mehrere Teile des Gehirns angreift und beschädigt.

1.1.2.4 Diagnostik

Aufgrund fehlender eindeutiger Bildgebung oder präzisen biologischen Markern wird der essentielle Tremor weiterhin klinisch diagnostiziert (57). Bei Verdacht auf ET wird neben der körperlichen Untersuchung die familiäre Anamnese, das klinische Erscheinungsbild und ein positives Ansprechen auf Alkohol erhoben. Hinzukommend müssen andere tremor-induzierende Erkrankungen ausgeschlossen werden. Dazu zählen unter anderem Morbus Parkinson, Dystonie und Hyperthyreodismus. Die *International Parkinson and Movement Disorder Society* hat hierfür einige Konsens-Kriterien entwickelt (58, 59):

„Einschlusskriterium:

- I. *Persistierender und sichtbarer bilateraler Haltetremor mit oder ohne eines Aktionstremors der Hände und/oder Unterarme*
- II. *Krankheitsdauer mindestens 3 Jahre*

Ausschlusskriterien:

- I. *Andere abnorme neurologische Symptome*
- II. *Vorhandensein alternativer Ursachen für einen verstärkten physiologischen Tremor*
- III. *Gegenwärtige oder kürzliche Exposition gegenüber tremorgenen Medikamenten oder das Vorliegen eines Drogenentzugszustandes*
- IV. *Direktes oder indirektes Trauma des Nervensystems innerhalb der 3 Monate vor Symptombeginn*
- V. *Klinischer Beweis für psychogener Tremor“*

Abschließend muss betont werden, dass die exakte Stellung der Diagnose selbst bei hoher Expertise erschwert ist, da sich im Laufe der Zeit bei 30-50% der Patienten, die primär mit

ET diagnostiziert wurden, eine andere symptomverwandte Erkrankung, wie IPS oder Dystonie, als korrekte Diagnose, herausstellt (59).

1.1.2.5 Medikamentöse Therapiemöglichkeiten

Die Variabilität der Ursachen und des klinischen Bildes führen zu einem breiten Wirkspektrum der medikamentösen Therapie des ET. Ein Ansprechen ist nicht obligat, sodass viele Patienten eine hohe *non-response* Rate aufweisen, sodass durch die applizierten Medikamente keine suffiziente Symptomlinderung erreicht werden kann. Als Erstlinientherapie werden der nicht-selektive β -Blocker Propranolol und das Antikonvulsivum Primidon empfohlen (41). Trotz guter Wirksamkeit in der Langzeitbehandlung mit Verbesserung der Tremoramplitude, besitzen diese Medikamente nur eine Ansprechrate von 70% und eine Abbruchrate von 30% (60). Ferner weisen diese Medikamente ein hohes Nebenwirkungsspektrum auf. Propranolol kann zu Hypotonie, Depression und Asthma führen, sowie Primidon zu Übelkeit, Unwohlsein und Müdigkeit (61). Als Zweitlinientherapie werden meist antikonvulsive Medikamente, wie Topiramat oder Gabapentin eingesetzt. Hier liegt die Ansprechrate aller Patienten bei ca. 30-50% und die Abbruchrate bei ca. 30% (60). Topiramat sollte einschleichend dosiert werden und wird mit Parästhesien und Gewichtsverlust assoziiert (62). Gabapentin weist bei 30% der Patienten Nebenwirkungen auf, wie zum Beispiel Übelkeit, Ataxie und Gewichtszunahme (60). Wenn alle medikamentösen Möglichkeiten ausgeschöpft worden sind und die Lebensqualität des Patienten weiterhin beeinträchtigt ist, besteht die Option eines interventionellen Eingriffes durch THS im Gehirn.

1.1.3 Dystonie

Dystonie zeigt sich in einigen epidemiologischen Studien mit einer Prävalenz von 15-30 in 100000 Menschen der Gesamtbevölkerung (63). Jedoch wurde in einer weiteren Studie eine zufällige Stichprobe von Menschen über 50 Jahren genommen, in der sich eine Prävalenz für Dystonie mit 732 von 100 000 Menschen ergab (64). Das zeigt die Schwierigkeit einer wahrheitsgemäßen Aufnahme der Prävalenz von Dystonie. Der Mangel einheitlicher Diagnosekriterien und das Auftreten von Patienten mit milder Symptomatik führen zu einer verzerrten epidemiologischen Erfassung (65).

1.1.3.1 Ätiologie

Die genaue Ätiologie der verschiedenen Dystonieformen ist weiterhin nicht vollkommen geklärt. Es ist bekannt, dass Dystonie genetisch vererbbar sein kann durch autosomal-dominante, autosomal-rezessive, X-chromosomal rezessiv und mitochondriale Vorgänge. Auch erworbene Faktoren wie unter anderem perinatale Hirnschäden, Infektionen, Toxine und Drogen können ursächlich für diese Bewegungsstörung sein. Außerdem kann Dystonie auch idiopathisch auftreten, entweder in sporadischer oder familiär gehäufte Form (66).

1.1.3.2 Pathophysiologie

Der exakte pathophysiologische Prozess hinter Dystonie bleibt ungeklärt. Es kann noch nicht ausreichend nachvollzogen werden, wie die verschiedenen Phänotypen mit ihren unterschiedlichen Symptomen im pathophysiologischen Zusammenhang stehen. Es bestehen Hinweise, dass die veränderte thalamische Kontrolle in der Bewegungsplanung und Vorbereitung auf eine Dysfunktion in den Basalganglien, bzw. innerhalb kortiko-striato-thalamischer Regelkreise zurückzuführen ist (67). Das analoge Auftreten von Dystonie bei Basalganglienerkrankungen wie IPS oder auch bei Einnahme von Neuroleptika, die in den Dopaminstoffwechsel eingreifen, führt zu der Annahme, dass eine Störung des dopaminergen Systems einen entscheidenden Einfluss in der Entwicklung der Dystonie spielt (68). Hinzukommend kann bei einigen Formen der Dystonie neuropathologisch keine erkennbare Degeneration von Neuronen nachgewiesen werden, und daher werden diese Formen zu den neurofunktionellen Störungen gezählt. Hier wird eine Unstimmigkeit zwischen der Konnektivität, Plastizität und auch der synaptischen Regulation vermutet, die zu einer verminderten Hemmung kortikaler motorischer Efferenzen führt. Daraus resultieren unerwünschte motorische Steuerbefehle und Blockierung oder Aktivierung der Agonisten und Antagonisten (69, 70).

1.1.3.3 Klinisches Bild

Das Krankheitsbild der Dystonie ist gekennzeichnet durch anhaltende oder intermittierende Muskelkontraktionen, die zu repetitiven, oft abnormen Bewegungen und Körperhaltungen führen. Die Bewegung zeigt sich meist schraubenartig drehend, gemustert und kann einen Tremor aufweisen. Die Dystonie wird oft durch willkürliche Bewegungen ausgelöst oder verschlimmert. Einige Formen der Dystonie wie Blespharospasmus oder laryngeale Dystonie zeigen sich durch fokale unwillkürliche Kontraktionen, die das physiologische

Öffnen und Schließen der Augenlider oder des Larynx behindern und besitzen keine Körperhaltungskomponente. Im Allgemeinen können die Bewegungsstörungen im Bereich des oberen oder unteren Kopfes, Hals, Larynx, Oberkörper, obere oder untere Extremitäten auftreten. Die Störung kann isoliert oder in verschiedenen Lokalisationen simultan auftreten (71).

1.1.3.4 Diagnostik

Im Jahr 2013 wurde ein überarbeiteter internationaler Konsens für die Definition und Klassifikation der Dystonie veröffentlicht und dieser dient seitdem als Leitfaden für die klinische Diagnostik (71). Er besteht aus den folgenden zwei Teilen:

„Teil 1: Beurteilung des klinischen Bildes zum Zeitpunkt der Untersuchung

- I. Erkrankungsalter: 0-2 Jahre, 3-12 Jahre, 13-20 Jahre, 21-40 Jahre, >40 Jahre*
- II. Die Verteilung der Symptome:*
 - i. Fokal: Nur eine Körperregion ist betroffen*
 - ii. Segmental: Zwei oder mehr angrenzende Körperregionen sind betroffen*
 - iii. Multifokal: Zwei nicht angrenzende Körperregionen oder mehr sind betroffen*
 - iv. Generalisiert: Der Oberkörper und mindestens zwei weitere Regionen sind betroffen, diese werden unterteilt in mit oder ohne Beinbeteiligung*
 - v. Unilateral (Hemidystonie): Mehrere Regionen auf einer Körperseite sind betroffen*
- III. Zeitlicher Verlauf: statisch, progressiv*
- IV. Assoziierte Merkmale: Dystonie isoliert oder kombiniert mit einer weiteren Bewegungsstörung*

Teil 2: Ätiologie

- I. Nervensystem:*
 - i. Progressive Degeneration der Neuronen*
 - ii. Statische Läsionen, wie nicht-progressive neuronale Anomalien oder erworbene Läsionen*
 - iii. Kein Beweis für Degeneration oder strukturelle Läsionen*
- II. Hereditär oder erworben*
 - i. Hereditär (bewiesener genetischer Ursprung)*
 - ii. Erworben (symptomatische Dystonieformen)*

iii. Idiopathisch“

Da keine labordiagnostischen Untersuchungen, z.B. spezifische Biomarker für Dystonie vorhanden sind, wird die Diagnose klinisch gestellt.

Die Sicherung der Diagnose ist erleichtert, wenn mehrere Dystonie Symptome klar identifizierbar sind. Bei isoliertem fokalem Auftreten von Symptomen steigt die Wahrscheinlichkeit einer Fehldiagnose.

1.1.3.5 Medikamentöse Therapiemöglichkeiten

Um die geeignete Therapie für Dystonie auszuwählen, müssen die Dystonieform und ihre Ätiologie korrekt durch das Erkrankungsalter und die Symptomverteilung klassifiziert werden (72). Die generalisierte und segmentierte Dystonie wird typischerweise mit oraler Medikation wie Levodopa, Anticholinergika (bspw. Trihexyphenidyl) oder oralem Baclofen behandelt (73-75). Demgegenüber wird bei fokaler Dystonie aufgrund der effektiven Wirkung und des optimalen Nebenwirkungsspektrums meist die Injektion von Botulinum-Toxin im betroffenen Muskel empfohlen, da es initial äußerst effizient wirkt und zu weniger Nebenwirkungen als orale Medikation führt (76). Jedoch besteht bei beiden Therapiemodalitäten das Risiko für eine Toleranzentwicklung. Durch invasive Optionen wie THS, intrathekale Baclofen-Therapie oder intraventrikuläre Katheter, können bei diesen Patienten die Aktivitäten des Lebens, sowie die Lebensqualität signifikant verbessert werden (77-79).

1.2 Tiefe Hirnstimulation als interventionelle Therapieoption

Die Tiefenhirnstimulation hat sich von einer hoch experimentellen Methode zu einer etablierten und sicheren Therapiemöglichkeit für medizinisch refraktäre Bewegungsstörungen, wie IPS, ET oder Dystonie entwickelt (80).

1.2.1 Indikationsstellung

1.2.1.1 Tiefe Hirnstimulation für idiopathisches Parkinson-Syndrom

Die Tiefe Hirnstimulation stellt eine mögliche wirksame Therapieoption bei Patienten mit IPS dar. Bei bestehender Symptomatik kann in einem geeigneten stereotaktischen Zentrum die initiale Indikationsstellung und notwendige Diagnostik, zu derer neurologische und neuropsychologische Untersuchungen gehören, durchgeführt werden. Hierfür bestehen

aktuelle deutsche Leitlinien mit konkreten klinischen Ein- und Ausschlusskriterien für die THS (81):

„Einschlusskriterien:

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

Ausschlusskriterien:

- I. Atypisches oder sekundäres Parkinsonsyndrom*
- II. Biologisches Alter über 75 Jahre*
- III. Schwerwiegende Grunderkrankungen mit stark verringerter Lebenserwartung oder hierdurch bedingter, funktionaler Inoperabilität*
- IV. Schwerwiegende kognitive Störung oder neuropsychiatrische Störung (MDRS <130)*
- V. Schwerwiegende generalisierte Hirnatrophie*
- VI. Dauerhafte Immunsuppression“*

1.2.1.2 Tiefe Hirnstimulation für Essentieller Tremor

Die Tiefenhirnstimulation wird für Patienten mit schwerem medikamentenresistentem posturalem und kinetischen Tremor als effektive symptomatische Therapie empfohlen (82, 83). Die folgenden Kriterien sollten bei einer THS für ET vorliegen (84):

- I. „Vorhandensein von motorischen Symptomen, die trotz optimaler medizinischer Behandlung zu relevanter Behinderung bei Aktivitäten im täglichen Leben führen*
- II. Abwesenheit neurochirurgischen Kontraindikationen*
- III. Biologisches Alter unter 75 Jahren*
- IV. Abwesenheit von Komorbiditäten wie Depressionen oder Demenz“*

Bei Erfüllung dieser Kriterien sollte im Anschluss, anhand der Form und Verteilung des Tremors, des natürlichen Verlaufs, die möglichen medikamentösen Therapieoptionen und

das Risiko einer postoperativen Komplikation, die individuelle Chance einer Symptomverbesserung durch THS evaluiert werden (84, 85). Das positive klinische *Outcome* der THS ist stark abhängig von der Form und Verteilung des Tremors. Patienten mit posturalem Tremor und Tremor der oberen Extremitäten profitieren mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer THS, im Vergleich zu Intentionstremor oder proximalen Tremor, die schwerer suffizient gelindert werden können (86, 87).

Der Thalamus, genauer der *Nucleus ventralis intermedius*, ist das Standardziel des essentiellen Tremors für THS. Es werden meist unilaterale Verfahren durchgeführt, um den kontralateralen Thalamus für den dominanten oder an der am stärksten betroffenen Hand zu beeinflussen (88). Bilaterale Stimulation wird dann angewendet, wenn die Operationsindikation auf einen Tremor im Bereich des Kopfes, der Stimme oder des Oberkörpers beruht (89).

1.2.1.3 Tiefenhirnstimulation für Dystonie

Nachdem die medikamentöse Therapie für die verschiedenen Formen der Dystonie weiterhin als unbefriedigend gilt und die übliche Standard-Kombination mehrerer Medikamente zu Nebenwirkungen und geringer Effizienz führt, hat sich die bilaterale THS des *Globus pallidus internus* (Gpi) als mögliche Therapieoption entwickelt (90). Der Gpi ist der effizienteste und daraus resultierend auch der am häufigsten angesteuerte Zielpunkt für THS bei Dystonie (91, 92). Gegenwärtig gibt es keine internationalen Ein- und Ausschlusskriterien für THS bei Patienten mit Dystonie, aber es besteht ein genereller Konsens der *International Parkinson and Movement Disorder Society* der Hilfestellung leisten kann (93):

- I. „Starke Einschränkung durch motorische Symptome
- II. Starke Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens durch die Erkrankung
- III. Starke Schmerzen
- IV. Fortschreitende Symptomatik der Dystonie
- V. Vorhandensein von deutlichen Einschränkungen in Aktivitäten des täglichen Lebens durch Dystonie-bedingte Symptome
- VI. Unbefriedigendes Ansprechen auf die oben erwähnten medikamentösen Therapieoptionen

VII. *Ausschluss von Komorbiditäten, die das Operationsrisiko erhöhen und das positive klinische Outcome verringern könnten (bspw. Depressionen, Demenz, milde kognitive Beeinträchtigung, arterielle Hypertension)“*

Insgesamt ist die aktuelle Forschung der Auffassung, dass Patienten mit generalisierter oder segmentaler Dystonie einen positiven klinischen *Outcome* durch bilaterale THS im Gpi erlangen (94). Zusätzlich bestätigen Studien die Erfolge durch bilaterale Gpi Stimulation für andere Formen der Dystonie, wie die fokale Dystonie, jedoch mit einem niedrigeren Evidenzgrad (95, 96).

1.2.2 Operationstechnik

Der exakte Ablauf der Elektrodenimplantation wird im Methodenteil näher erläutert, siehe dafür Kapitel 2.3. auf S.22.

1.2.3 Auswahl des Zielpunktes und der Wirkmechanismus

Es wurden 3 Hauptzielpunkte im Rahmen der THS lokalisiert, die durch Stimulation oder Ablation zu einem positiven klinischen Effekt je nach Erkrankung führen: der *Nucleus ventralis intermedius* des Thalamus (VIM), der *Globus pallidus internus* (Gpi) und der *Nucleus subthalamicus* (STN) als Teile der Basalganglien (80, 97, 98).

1.2.3.1 Zielpunkt für IPS

Der STN und der Gpi sind Knotenpunkte des fronto-basalen-ganglia-thalamo-kortikalen Netzwerks, welches an der kognitiven, verhaltensbezogenen und motorischen Funktion des Gehirns beteiligt ist. Abnormale Signalübertragung innerhalb dieses Netzwerkes ist mit den motorischen und nicht-motorischen Merkmalen von IPS assoziiert, weshalb von Anfang an die beiden Zielpunkte für IPS identifiziert wurden (99). Die durch Pollack und Benabid 1993 durchgeführten Läsionen und die daraus erfolgreichen Resultate im STN führten zur Präferenz von STN als Zielpunkt für IPS (100). Siegfried *et al.* empfahlen 1994 chronische bilaterale Stimulation von Gpi als potentielle Alternative zur Linderung der IPS typischen Symptome (101). In Europa wird gegenwärtig STN häufiger ausgewählt, dennoch zeigen aktuelle Studien nur feine Unterschiede im klinischen *Outcome* der beiden Zielpunkte und es besteht keine eindeutige Überlegenheit (102-104). Grundsätzlich verbessern beide Zielpunkte IPS-typische Symptome, wie Bradykinese, Akinese, Rigor und Tremor. Man

kann im Hinblick auf die verfügbaren Daten sagen, dass STN bevorzugt angewandt werden sollte bei Patienten mit hohem Bedarf für dopaminerge Medikation, hyperdopaminergen Verhalten und neuropsychiatrischen Fluktuationen, während Gpi eher beim Vorhandensein von *Mild cognitive impairment* (MCI), starker Hyperkinese und dominanten axialen Symptomen angesteuert werden sollte (105). Tierexperimente zeigten, dass während der STN-THS die hyperdirekten Fasertrakte zwischen STN und Motorkortex antidrom aktiviert werden und daraus eine Hemmung der pathologisch gesteigerten β -Oszillationen resultiert (106). Durch die Unterdrückung der β -Oszillationen kann eine Besserung der Symptome von Akinesie und Rigor bei IPS-Patienten beobachtet werden (107).

1.2.3.2 Zielpunkt für Essentiellen Tremor

Wie schon oben erwähnt, ist der älteste und am häufigsten angewandte Zielpunkt für den ET der VIM des Thalamus. Flora *et al.* konnten 2010 anhand einer Meta-Analyse mit 16 Studien eine Tremorreduktion von ungefähr 33,9% bis 75,8% durch die VIM-THS demonstrieren (108). Der physiologische Hintergrund des Effekts der VIM-Stimulation ist noch nicht ausreichend geklärt. Bekannt ist, dass VIM wichtige afferente Bahnen aus den tiefen Kernen des Kleinhirns erhält und diese dann zu den Motorregionen projiziert (109). Die intraoperative Mikroelektrodenableitung des VIM identifiziert Neurone, die *Bursts* abgeben, die zeitlich gekoppelt mit dem Tremor des Patienten auftreten. Daraus resultiert die Annahme, dass der Tremor mit einer gestörten Entladung der zerebro-thalamischen Bahn assoziiert ist (110). Demnach könnte durch eine Läsion oder Stimulation diese gestörte Verbindung unterbrochen werden, was wiederum die Tremorsuppression möglicherweise erklären könnte (111). Seit der Publikation von Velasco *et al.* 1972, wird die hintere postthalamische Region (PSA) auch als potentieller Zielpunkt für ET benutzt (112). Gegenwärtig werden Regionen wie die *Zona incerta* und *prelimniscal radiations* (RAPRL) als Teile des *Nucleus subthalamicus* für weitere Zielpunkte zur Tremorsuppression angewendet. Der klinische Effekt dieser zwei Regionen wird auf die direkte Modulation der dentato-rubro-thalamischen Bahn zurückgeführt (113, 114).

1.2.3.3 Zielpunkt für Dystonie

In der aktuellen Literatur und klinischen Anwendung werden die Zielpunkte Gpi und STN als sichere und effektive Zielpunkte für refraktäre Dystonie gewertet (115-117). Es bestehen kontroverse Annahmen, ob eine Überlegenheit einer der zwei Zielpunkte besteht. Cao *et al.*

konnten eine 50% Verbesserung der Symptome in primärer Dystonie durch STN-THS innerhalb des ersten Monats feststellen (116). Jedoch konnten ähnliche Symptomreduzierungen der zervikalen Dystonie durch die Gpi-Stimulation durch Kim *et al.* dargestellt werden (118). Lin *et al.* verglichen das klinische *Outcome* der zwei Stimulationsregionen und konnten eine gleiche suffiziente Symptomlinderung demonstrieren, allerdings erfolgte durch die STN-Stimulation eine zeitlich schnellere klinische Verbesserung (119). In einer randomisierten doppelblinden Studie von Schjerling *et al.*, die den Vergleich der THS von STN und Gpi bei generalisierter, segmentaler und multifokaler Dystonie durchgeführt haben, wurde ein effektiver Therapieerfolg durch die Kombination der Stimulation beider Zielpunkte beschrieben (120). Der exakte Wirkmechanismus auf neurophysiologischer Ebene durch die Stimulation des Gpi ist noch nicht ausreichend erklärt.

1.2.4 Wacheingriff oder Vollnarkose als mögliches Operationsverfahren

Herkömmlich wurde die Elektrodenimplantation als Wacheingriff durchgeführt, um intraoperativ durch Teststimulationen und anhand der klinischen Beurteilung am Patienten die korrekte Elektrodenlage zu überprüfen (121). Ein Alternativverfahren der letzten Jahre stellt die Elektrodenimplantation in Vollnarkose dar. Hier entsteht die finale Elektrodenposition unter Berücksichtigung der präoperativen Zielpunktbestimmung mittels Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT) und intraoperativen elektrophysiologischen Ableitungen mit detektierbaren Muskelkontraktionen bei testweiser Stimulation durch MER. Aktuell wird dieses Verfahren besonders in folgenden Fällen angewandt: a) einer stark ausgeprägten motorischen oder nicht-motorischen Symptomatik ohne dopaminerge Medikation, welche während eines Wacheingriffes vollständig pausiert werden muss, b) bei grundlegenden Vorerkrankungen, die das Operationsrisiko erhöhen könnten, und c) im Falle einer persönlichen Ablehnung des Patienten für einen Wacheingriff (122, 123). Aufgrund der insgesamt guten klinischen Ergebnisse und des Fortschritts von Bildgebungs- und Ableitungsmöglichkeiten besteht seit einigen Jahren die Diskussion, ob eine tatsächliche Überlegenheit zwischen den zwei Anästhesieformen für die THS im klinischen *Outcome* besteht (124, 125). Die Gegenüberstellung der zwei Verfahren ist noch Teil wissenschaftlicher Beobachtungen (122, 126) und wird in dieser Arbeit nicht explizit berücksichtigt.

1.2.5 Mikroelektrodenableitung

Wie in dieser Arbeit schon erwähnt, besteht ein wissenschaftlicher Konsens, dass der therapeutische Erfolg der THS von der akkuraten Ansteuerung des Zielpunktes abhängig ist (127, 128). Dieser wird durch Bildgebung, stereotaktische Präzision und intraoperative Stimulation von MER erzielt. Grundsätzlich wurden in diesem Patientenkollektiv MER's mit bis zu 5 parallelen Trajekten implantiert, um intraoperativ die Zielpunkte zu identifizieren und daraufhin Teststimulationen zur Bestimmung der Wirkungs- und Nebenwirkungsschwelle zu bestimmen (122). Das Prinzip der Elektrode mit MER ist, die elektrische Aktivität der einzelnen Neuronen in der umliegenden Umgebung der Elektrode wahrzunehmen. Die Aktivitätsmuster, wie spontanes Hintergrundfeuer, Spike-Entladungen und Aktivitätsänderungen von Neuronen, die in den einzelnen Zielpunkten liegen, sind charakteristisch und unterscheiden sich von den neuronalen Spike-Mustern der umliegenden Strukturen (129-132). Hinzukommend ist es mittels MER möglich, innerhalb der Zielpunkte funktionell unterschiedliche Bereiche mit einer Vielzahl von Neuronen, *Laminae* und Substrukturen zu unterscheiden (133-135).

1.3 Perioperative Komplikationen

In dieser Arbeit werden die Einflüsse der prä- und intraoperativen Charakteristika auf die perioperativen Komplikationen der Tiefenhirnstimulation untersucht. Sinngemäß werden die Komplikationen anhand ihrer möglichen Ätiologie in chirurgisch und neurologisch unterteilt. Deshalb folgt nun eine Beschreibung des klinischen Erscheinungsbildes dieser unerwarteten Ereignisse, die in dieser Patientenkohorte aufgetreten sind.

1.3.1 Chirurgische Komplikationen

1.3.1.1 Intraoperative Komplikationen

1.3.1.1.2 Intrakranielle Blutung

Unter allen möglichen perioperativen Komplikationen der THS ist die intrakranielle Blutung die gefährlichste. Sie kann zu Langzeitschäden und selten sogar zum Tode führen. Die Blutung tritt je nach Einstichstelle entweder in den Basalganglien oder im Zielpunkt, sowie im Punktionskanal oder im Kortexbereich auf (136). Es wird wissenschaftlich diskutiert, ob die Blutung auf eine Schädigung der Blutgefäße durch Mikroelektroden oder Makroelektroden zurückzuführen ist und ob die Anzahl der Mikro- und Makroelektroden die Inzidenz einer intrakraniellen Blutung erhöht (137, 138). Die Feststellung der Blutung

kann entweder schon innerhalb der Elektrodenimplantation stattfinden oder sie zeigt sich postoperativ im standardmäßig durchgeführten CT. Die klinische postoperative Präsentation kann sich asymptomatisch darstellen oder durch Kopfschmerzen, Übelkeit, Krampfanfälle und fokale oder generalisierte neurologische Symptome, dennoch ist die definitive Diagnose mit einer Bildgebung zu sichern (139). Eine Verzögerung der Erkennung und Behandlung der intrakraniellen Blutung kann zu erheblicher Morbidität führen, folglich sollte schnellstmöglich notfallmäßig gehandelt werden. Die Mehrzahl der Patienten kann konservativ behandelt werden, d.h. unter anderem mit Einhaltung strikter Bettruhe, regelmäßigen Blutdruckkontrollen und der Einnahme von oralen Antiepileptika (140). Wenn jedoch ein operativer Eingriff zur Evakuierung der Blutung indiziert ist, sollte versucht werden, die Elektroden im Rahmen des Möglichen nicht zu explantieren (136).

1.3.1.2 Postoperative Komplikationen

1.3.1.2.1 Hämatom im Bereich des Neurostimulators

Standardmäßig wird der Neurostimulator subkutan infraklavikulär oder abdominell implantiert. Infolge dieses Eingriffes muss bis zu der muskulären Faszie disseziert werden, dass subkutane Gewebe abgehoben werden und dann der Neurostimulator in den subkutanen Raum implantiert und mit Nähten an der Faszie befestigt werden (141). Während dieser Durchführung können Verletzungen der oberflächlichen Gefäße auftreten und sollten dementsprechend versorgt werden. Folglich wird die postoperative Blutungen im Bereich der Neurostimulatortasche als ein mögliches unerwartetes Ereignis nach Stimulatorimplantation angesehen. Die therapeutische Maßnahme muss anhand des Ausmaßes der Blutung entschieden werden. Kleinere Blutungen stellen sich häufig selbstlimitierend und rückläufig dar, hingegen müssen größere Blutungen meist operativ ausgeräumt und eine aktive Blutstillung durchgeführt werden.

1.3.1.2.2 Infektion der *Hardware* bei tiefer Hirnstimulation

Kein chirurgischer Eingriff, unabhängig von der Sorgfältigkeit und Technik, kann eine postoperative Infektionsfreiheit garantieren. Deshalb kann auch bei THS eine Infektion im Bereich der Elektroden, der Verbindungskabel oder des Neurostimulators auftreten. Klinisch kann sich die Infektion mit ihren typischen Zeichen der Rötung, Erwärmung, Schmerzen, Schwellung, Erosion und als floride Infektion mit Eiterausfluss präsentieren. Die Tiefe und Ausbreitung der Infektion sowie die septische Beteiligung der Elektroden beeinflusst das

weitere Vorgehen. Generell wird nach Auswertung der Bakterienkulturen eine konservative Therapie mit kalkulierter Antibiotikagabe durchgeführt. Wenn jedoch die Elektroden erheblich infiziert sind, entscheiden sich viele Spezialisten zur kompletten Explantation des Systems. Ist hingegen nur der Neurostimulator betroffen, wird häufig versucht die Extensionskabel und die Elektroden zu belassen und nur den Neurostimulator zu entfernen (142).

1.3.2. Neurologische Komplikationen

1.3.2.1 Verhaltensstörungen und kognitive Veränderungen

Postoperative Veränderung des Verhaltens und der Kognition sind nicht häufige, meist vorübergehende postoperative Komplikationen, die unter der Tiefenhirnstimulation auftreten können. Im Fall des IPS ist die kognitive Beeinträchtigung Teil des progressiven Krankheitsverlaufes (143). Es kann jedoch beobachtet werden, dass bei einem Teil der Patienten die Kognition nach THS langfristig beträchtlich absinkt. Ob diese kognitive Reduktion Teil der Krankheit ist oder durch den Eingriff verschlimmert wird, ist noch Teil wissenschaftlicher fortlaufender Diskussion (144, 145).

Nach der Elektrodenimplantation kann Delir, in Form von Verwirrung, Halluzinationen oder Apathie auftreten. Es zeigt sich charakteristisch innerhalb der ersten 72 Stunden und wird als eine akute Störung der Aufmerksamkeit und des Bewusstseins häufig in Begleitung einer kognitiven Beeinträchtigung definiert (146). Nach dem Auftreten von Verwirrung und Delir sollte eine diagnostische Abklärung erfolgen, um potenziell zugrundeliegende Ursachen auszuschließen. Faktoren wie Harnwegsinfekt, Blutungen oder Medikamente könnten den psychologischen Zustand verschlimmern (136).

1.4 Ethikvotum

Der Antrag auf Durchführung dieser Studie mit Nummer 5379 wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zustimmend bewertet.

1.5 Ziel dieser Doktorarbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die perioperativen Komplikationen der Patienten, die am Universitätsklinikum Düsseldorf zwischen 2016 und 2020 die Tiefenhirnstimulation in Vollnarkose oder als Wacheingriff erhalten haben, zu beobachten und zu analysieren. Der

Fokus lag hierbei auf der Identifikation von möglichen Prädiktoren, prä- und intraoperativ, die die Komplikationsrate signifikant beeinflussen könnten, damit diese in der Patientenselektion, der Aufklärung des Patienten, der Planung und Durchführung der Operation, sowie während der postoperativen Kontrolle berücksichtigt werden können. Die vorliegende Arbeit soll eine Ergänzung der bisherigen wissenschaftlichen Literatur darstellen, ohne aufgrund ihres retrospektiven Charakters den Anspruch zu haben, diese Fragestellung endgültig beantworten zu können.

2. Methoden

2.1 Methoden der Datenerhebung

Die Datenerhebung wurde mit der Klinikdatenbank Medico und den Patientenakten des Zentralarchives durchgeführt.

2.2 Präoperative Charakteristika

2.2.1 Diagnostische Messinstrumente

Um die verschiedenen Einflussgrößen auf die perioperativen Komplikationen und den Therapieerfolg anhand des therapeutischen Fensters zu evaluieren, kommen diverse Messinstrumente, bzw. Parameter zum Einsatz. Im Folgenden werden die wichtigsten analysierten Parameter dieser Arbeit beschrieben.

2.2.1.1 Hoehn-Yahr Skala

Die Hoehn-Yahr Skala ist seit 1967 die meist benutzte Skala zur Einschätzung des Schweregrades vom IPS (147). Die Skala ist eine einfache deskriptive Beurteilung des Voranschreitens der Erkrankung anhand der für Parkinson typischen Dysfunktionen, beruhend auf bilateraler motorischer Beteiligung, Einschränkung der Gangart und des Gleichgewichtes. Die originale Skala bestand aus 1-5 Stadien, diese wurde nachträglich 1990 mit 0,5 Schritten auf 7 Stadien erweitert. Die Stadien werden wie folgt eingestuft (148):

- 0 „ Keine Krankheitsanzeichen*
- 1 Unilaterale Einschränkung*
- 1,5 Unilaterale Symptomatik mit axialer Beteiligung*
- 2 Bilaterale Beeinträchtigung ohne Gleichgewichtsdysfunktion*
- 2,5 Leichte bilaterale Beeinträchtigung, der Patient kann bei dem Zugtest (Pull-Test) das Gleichgewicht wiederherstellen*
- 3 Leichte bis mäßige bilaterale Beeinträchtigung mit leichter posturaler Instabilität, Selbständigkeit ist erhalten*
- 4 Schwere Behinderung durch die Erkrankung, der Patient kann aber noch ohne Hilfe gehen und stehen*
- 5 Patient ist ohne Hilfe von Dritten an den Rollstuhl gebunden und bettlägerig“*

2.2.1.2 Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Der UPDRS wurde ursprünglich in den achtziger Jahren entwickelt, um die Bestandteile der vielen zu diesem Zeitpunkt schon bestehenden *Rating scales* zu einer effizienteren und verständlicheren Beobachtung für die mitparkinson-assoziierten Symptome, zusammenzuführen (149). In dem Jahr 2008 wurde diese Version nochmals durch die *Movement Disorder Society* (MDS) modifiziert und daraus resultierte die bis jetzt bestehende MDS-UPDRS (150). Der MDS-UPDRS wird international standardmäßig als Beurteilung der Krankheitsausprägung des IPS angewendet. Es besteht aus vier Teilen: „I. Nicht-motorische Einschränkung des täglichen Lebens, II. Motorische Einschränkung des täglichen Lebens, III. Motorische Untersuchung und IV. Motorische Komplikationen (Fluktuationen und Dyskinesien)“. Jede der Fragen wird mit einer Antwortmöglichkeit von 0-4 Punkten bewertet. Eine höhere Punktzahl in dem untersuchten *Item* deutet auf eine stärkere Einschränkung, bzw. eine höhere Symptomlast hin (150). In diesem Patientenkollektiv wurde ausschließlich der dritte Teil (III. Motorische Untersuchung) dokumentiert und analysiert, da diese klinische Erhebung Teil der prä- und postoperativen routinemäßigen Untersuchung im Zentrum für Bewegungsstörungen in Düsseldorf ist.

2.2.1.3 Neuropsychologische Testung

Wie schon vorab erwähnt, besteht innerhalb des Krankheitsverlaufes des IPS ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines demenziellen Syndroms (151). Eine weit verbreitete und angesehene Möglichkeit, um die kognitive Beeinträchtigung eines Individuums zu detektieren und zu evaluieren, ist die *Mattis Dementia Rating Scale 144* (MDRS) (152). Da das Vorliegen eines schwerwiegenden demenziellen Syndroms als ein Ausschlusskriterium für die THS gilt (153), wurden in diesem Patientenkollektiv die präoperativ erhobenen Ergebnisse der MDRS beobachtet und ausgewertet. Der Test besteht aus der Abfrage der Aufmerksamkeitsqualität, Durchführung einer exekutiven Handlung, konstruktives Denken, Konzeptualisierung und der Gedächtnisleistung. Bei maximaler Kognition kann eine Punktzahl von 144 erreicht werden. Vielfach wird ab einem Wert von 123 von dem Vorliegen einer Demenz ausgegangen, dem so genannten *Cut-Off*-Wert. Im Universitätsklinikum Düsseldorf stellt der *Cut-Off*-Wert von 130 ein Ausschlusskriterium für die THS dar.

Des Weiteren kann die Beeinträchtigung der Kognition, bzw. die Detektion einer demenziellen Störung durch das *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) evaluiert werden. Es zeigt sich als besonders sensitiv für die Entdeckung von milder kognitiver Beeinträchtigung (MCI). Ein Zustand, der zwischen kognitiver Alterung und Demenz liegt und sich mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zu einer Demenz entwickelt (154). Der Test evaluiert Aufmerksamkeit und Konzentration, Exekutivfunktion, Kurzzeitgedächtnis, Sprache, konzeptuelles Denken, die visuokonstruktive Fähigkeit, Rechnen und Orientierung. Die maximal erreichbare Punktzahl liegt bei 30. Ab einem *Cut-Off*-Wert unter 26 wird von einer beginnenden MCI ausgegangen (155).

Zusätzlich wurde der Einfluss des Geschlechts, der Diagnose, des Alters, die Krankheitsdauer, die Operationszeit der Elektrodenimplantation, die Zielstruktur der Elektroden und die Nebenerkrankungen beobachtet und ausgewertet.

2.3 Operationsverfahren

Alle Patienten erhalten ihre Tiefenhirnstimulation in der Abteilung für Neurochirurgie und Stereotaxie an dem Universitätsklinikum Düsseldorf. Präoperativ wird eine MRT-Bildgebung mit T1/T2/FLAIR des Schädels sowie ein kontrastmittelgestütztes stereotaktische CT Untersuchung zur stereotaktischen Planung durchgeführt. Hinzukommend wird die stereotaktische Planung durch die AC PC Linie, anatomische Strukturen sowie mithilfe des *Schaltenbrand Wahren atlas coordinates* definiert (156, 157). Die Operation findet im Rahmen eines stationären Krankenhausaufenthalts statt, in dem die dopaminerge Medikation mindestens 12 Stunden vor der Operation vollständig pausiert werden sollte (158). Die subkutane Apomorphinapplikation wird ausschließlich erst am Morgen der Operation beendet (122, 158). Zu Beginn des operativen Eingriffs wird der Kopf des Patienten an einem stereotaktischen Rahmen (Leksell Stereotactic System™, Elektra, Schweden) befestigt. Die Patienten erhalten Propofol in einer durchschnittlichen Dosierung von 3,5 mg/kg/h und Remifentanyl mit einer im Mittel gemessenen Durchlaufrate von 11,6 µg/kg/h als Narkose und sind durchgehend endotracheal intubiert. Nachdem die Hautinzisionen und die Bohrlöcher beidseitig durchgeführt wurden, werden bis zu fünf parallellaufende Trajekte abhängig von der individuellen Anatomie des Patienten (159) unter regelmäßiger Röntgenkontrolle eingeführt. Intraoperativ werden Mikroelektroden (Inomed GmbH, Emmendingen, Germany) benutzt. Zu Beginn der in Vollnarkose operierten

Patienten werden die Stimulationsparameter auf 210-500 μ s Pulsweite, 4 Hz Frequenz und 6 mA Intensität eingestellt. Die niedrigere Frequenz des Makrokontaktes der Mikro/Makro-Elektrode dient der Bewertung der Effektschwelle. Daraufhin wird die Pulsweite auf 60 μ s verringert und die Frequenz auf 130 Hz erhöht und die Stimulationsintensität wird in Schritten von 1 mA bis zu 5 mA gesteigert, um die Nebenwirkungsschwelle darzustellen. Obwohl während der Stimulationsphase die Sedierung leicht reduziert wird, begrenzt sich die intraoperative Testung auf sichtbare Muskelkontraktionen durch die Stimulation der *Capsula interna*. Die elektrophysiologischen Ableitungen stellen die korrekte Elektrodenposition zur Verfügung und werden durch das intraoperativ durchgeführte Röntgen, sowie das am Ende des Eingriffes durchgeführte stereotaktische CT bestätigt. Im Falle einer beidseitigen Elektrodenimplantation wird die zweite Elektrode in gleicher Weise auf der anderen Seite implantiert. Der Neurostimulator wird entweder am gleichen Tag oder einige Tage später unter Vollnarkosen subkutan im Bereich des Abdomens implantiert (157).

Bei Patienten, die die Implantation der Elektroden als Wacheingriff erhalten haben, sind alle oben genannten Schritte identisch, nur dass die Patienten während der Testphase wach sind und die Sedierung mit Propofol 10-15 Minuten pausiert wird (157).

Dies ermöglicht die Anwendung von Mikroelektroden zur Identifizierung des optimalen physischen Ziels und zur Feineinstellung der Elektrodenposition. Die Mitarbeit des Patienten ist in der Methode des Wacheingriffes erforderlich, um verbale oder andere Rückmeldungen über das Aufhören der Symptome, wie zum Beispiel des Tremors oder der Rigidität, sowie das Vorkommen von Nebenwirkungen wie Dysarthrie, Muskelkontraktion, okulomotorische Dysfunktion und Dysästhesie, zu geben (156, 160). Nach der intraoperativen Testung und der Festlegung der korrekten Position des Trajektes wird die Implantation der segmentierten Elektrode wie oben beschrieben erneut in Vollnarkose durchgeführt.

2.4 Monopolar Review

Standardmäßig wird einige Wochen nach der THS eine erste ausführliche Austestung der Stimulationsparameter durchgeführt. Der behandelnde Neurologe nimmt eine umfangreiche Testung vor, mit genauer Prüfung von jedem Kontakt in einer monopolaren Konfiguration (Elektrodenkontakt: Kathode, Impulsgenerator: Anode). Hierbei wird das therapeutische

Fenster jedes Kontaktes bestimmt. Das therapeutische Fenster ist definiert als Differenz zwischen Effektschwelle (TT), die niedrigste Amplitude, die zu klinisch relevanter Verbesserung der motorischen Funktion führt und der Nebenwirkungsschwelle (SET), die gemessen wird an der niedrigsten Amplitude, die zu persistierenden Nebenwirkungen führt (Therapeutisches Fenster = TT - SET). Persistierenden Nebenwirkungen sind motorische Entäußerung, Dysarthrie, Okulomotorikstörungen oder Dysästhesien (161). Die Erhebung des therapeutischen Fensters wird durch die Fixierung von Impulsdauer (60µs) und Stimulationsfrequenz (130Hz) und stufenweiser Erhöhung der Stimulationsamplitude absolviert. Daraufhin wird der Kontakt mit der besten therapeutischen Breite als chronische Stimulation ausgewählt. Zum Schluss wird individuell die Medikation und die parallele Amplitudenerhöhung angepasst, um eine zufriedenstellende Beweglichkeit zu ermöglichen (162).

2.5 Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde das Computerprogramm IBM SPSS Statistics Version 27.0 verwendet (IBM, 2020). Die Daten werden als Median $\pm$ Std.-Fehler angegeben und $p < 0,05$ wird als statistisch signifikant gewertet. Die Normalverteilung der Daten wurde anhand des Shapiro-Wilk-Tests (163) untersucht. Häufigkeiten von kategorialen Variablen wurden mittels Pearson Chi-Quadrat-Test (164) miteinander verglichen und für kleinere Stichproben mit Hilfe des exakten Fisher-Tests (165). Mittelwertvergleiche zwischen zwei Gruppen erfolgte bei parametrischen Gruppen durch den T-Test (166) und bei non-parametrischen mit Hilfe des non-parametrischen Mann-Whitney-U-Tests (167). Bei gepaarten Stichproben wurden die Mittelwerte mittels des parametrischen gepaarten T-Test und des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests (168) bei nicht parametrischen Daten verglichen.

3. Ergebnisse

3.1 Zusammenstellung des Patientenkollektives

Das Patientenkollektiv setzt sich aus allen Patienten, die im Zeitraum von Januar 2016 bis einschließlich Oktober 2020 eine tiefe Hirnstimulation in der Universitätsklinik Düsseldorf erhalten haben, zusammen. In Tabelle 1 werden die präoperativen Charakteristika aller Patienten dargestellt, die zwischen 2016 und 2020 eine Tiefenhirnstimulation in Vollnarkose im Universitätsklinikum Düsseldorf erhalten haben.

THS in ITN		N*	Mittelwert	Std.-Fehler	Minimum	Maximum
		160				
Geschlecht	männlich	102				
	weiblich	58				
IPS		115				
Diagnose	ET	29				
	D	16				
Alter (Jahre)		160	63,76	,797	26	85
Krankheitsdauer (Jahre)		156	13,76	1,099	1	72
H/Y-Stadium präoperativ		63	2,16	,113	0	4
MDRS präoperativ (aus 144 Patienten)		153	138,03	,496	116	144
MoCa präoperativ (aus 30 Patienten)		143	24,17	,294	12	30
UPDRS III MED OFF		116	34,27	1,277	7	79
UPDRS III MED ON		115	18,34	,974	1	52
OP-Zeit Schnitt bis Naht (Minuten)		157	144,46	2,645	27	215

Tabelle 1: **präoperative Charakteristika der Patienten, die in Vollnarkose die THS erhalten haben** THS: tiefe Hirnstimulation, ITN: Intubationsnarkose, IPS: Idiopathisches Parkinson-Syndrom, ET: Essentieller Tremor, D: Dystonie, H/Y Stadium: Hoehn und Yahr Skala, MDRS: Mattis Dementia Rating Scale, MoCa: Montreal Cognitive Assessment, UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MED: Medikation, OP: Operation, *unterschiedliche N ergeben sich dadurch, dass nicht von allen Patienten alle Daten vorlagen

Das Patientenkollektiv bestand aus 160 Patienten, davon waren 63,7 % männlich. Von diesen waren zum Zeitpunkt der Operation 115 Patienten mit IPS, 29 mit ET und 16 mit Dystonie diagnostiziert. Das durchschnittliche Alter lag bei 63,76 Jahren $\pm$ 0,8, wobei der jüngste Patient 26 Jahre und der älteste Patient 85 Jahre alt war. Im Mittel lag das Datum der Erstdiagnose 13,76 Jahre $\pm$ 1,1 zurück. In der Patientengruppe des IPS, lag das Hoehn-Yahr-Stadium im Mittelwert bei 2,16 $\pm$ 0,1. Der präoperativ erhobene Durchschnittswert der Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) ergab 138,03 $\pm$ 0,5 und das gemessene mittlere Ergebnis der Montreal cognitive Assesment (MoCa) lag bei 24,17 $\pm$ 0,3. Der Unified

Parkinson's disease rating Scale (UPDRS III) ohne Medikation zeigte sich im Mittel bei $34,27 \pm 1,3$ im Vergleich zu dem UPDRS III mit Medikation mit $18,24 \pm 0,974$. Der Eingriff zur Implantation der Elektroden dauerte im Durchschnitt $144,46$ Minuten $\pm 2,6$.

Im Zeitraum zwischen 2016 und 2020 erhielten im UKD Düsseldorf 21 Patienten eine Tiefenhirnstimulation als Wacheingriff in Lokalanästhesie. Hierfür verweise ich auf Tabelle 2, um die präoperativen Charakteristika dieser Patientengruppe zu verdeutlichen.

THS in LA		N*	Mittelwert	Std.-Fehler	Minimum	Maximum
		21				
Geschlecht	männlich	17				
	weiblich	4				
IPS		21				
Diagnose	ET	0				
	D	0				
Alter Jahre		21	58,67	1,277	50	69
Krankheitsdauer in Jahre		21	9,52	1,224	2	25
H/Y-Stadium präoperativ		11	2,23	,104	2	3
MDRS präoperativ (aus 144)		20	140,70	,811	130	144
MoCa präoperativ (aus 30)		19	25,58	,564	19	30
UPDRS III MED OFF		19	32,63	2,596	15	57
UPDRS III MED ON		19	20,00	2,343	5	47
OP-Zeit Schnitt bis Naht in Minuten		21	157,05	3,562	109	181

Tabelle 2: präoperative Charakteristika der Patienten, die in Lokalnarkose eine Tiefenhirnstimulation erhalten haben.
 THS: tiefe Hirnstimulation, LA: Lokalanästhesie IPS: Idiopathisches Parkinson-Syndrom, ET: Essentieller Tremor, D: Dystonie, H/Y Stadium: Hoehn und Yahr Skala, MDRS: Mattis Dementia Rating Scale, MoCa: Montreal Cognitive Assessment, UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MED: Medikation, OP: Operation, *unterschiedliche N ergeben sich dadurch, dass nicht von allen Patienten alle Daten vorlagen,

Davon waren 17 männlich und 4 weiblich. Alle 21 Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation an idiopathischen Parkinson Syndrom erkrankt. Das Durchschnittsalter lag bei $58,67$ Jahren $\pm 1,3$ und die Dauer der Erkrankung lag im Mittel bei $9,52$ Jahren $\pm 1,2$. Der Mittelwert des Hoehn-Yahr-Stadiums lag bei $2,23 \pm 0,1$. Der erhobene durchschnittliche Wert der MDRS Skala lag bei $140,70 \pm 0,8$ und der MoCa Wert bei $25,58 \pm 0,6$. Das gemessene Ergebnis der UPDRS III ohne Medikation ergab im Durchschnitt $32,63 \pm 2,6$ und mit Medikation $20,00 \pm 2,3$. Hier dauerte die Operation der Tiefenhirnstimulation im Durchschnitt $157,05$ Minuten $\pm 3,6$.

3.1.1 Nebenerkrankungen

Aufgrund der Hypothese, dass einige der Komplikationen im Zusammenhang mit den schon bestehenden Vorerkrankungen stehen, wurden die Nebenerkrankungen des ganzen Patientenkollektivs dokumentiert. Tabelle 3 stellt die erhobenen Nebenerkrankungen dar.

Nebenerkrankungen	N*	Prozent %
Arterielle Hypertonie	61	34,27
KHK	5	2,81
Diabetes Mellitus	19	10,67
Adipositas	12	6,74
MCI	20	11,24
Depression	37	20,79
Zwangs- und Angststörungen	9	5,06
Nikotinabusus	15	8,43

Tabelle 3: Nebenerkrankungen des kompletten Patientenkollektivs, KHK: Koronare Herzerkrankung, MCI: Mild cognitive Impairment, N: 107

Von 181 Patienten, die eine Tiefenhirnstimulation erhalten haben, wiesen 34,27% nebenbefundlich eine arterielle Hypertonie auf. 2,81% der Patienten zeigten eine koronare Herzerkrankung auf. Weitere 10,67% besaßen Diabetes Mellitus Typ II zum Zeitpunkt des operativen Eingriffes. 6,74% zeigten einen adipösen Ernährungszustand. 11,24% der Patienten litten unter präoperativem *Mild Cognitive Impairment*. In diesem Patientenkollektiv wurden präoperativ 20,79% mit Depressionen diagnostiziert und 5,06% besaßen Zwangs- und Angststörungen oder Panikattacken. 8,43% der Patienten rauchten zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs regelmäßig.

3.2 Vergleich der präoperativen Charakteristika zwischen Lokalanästhesie und Vollnarkose

Zu Beginn wurde das gesamte Kollektiv auf die Unterschiede der präoperativen Charakteristika von Patienten, die in Vollnarkose oder unter Lokalanästhesie ihre Tiefenhirnstimulation erhalten haben, beobachtet (siehe Tabelle 4).

	ITN			LA			P-Wert
	N*	MW	Std.-Fehler	N*	MW	Std.-Fehler	
Anzahl	160			21			
Alter	160	63,76	,797	21	58,67	1,277	<0,05
Krankheitsdauer Jahre	156	13,76	1,099	21	9,52	1,224	>0,05
H/Y-Stadium präoperativ	63	2,16	,113	11	2,23	,104	>0,05
MDRS präoperativ (aus 140)	153	138,03	,496	20	140,70	,811	>0,05
MoCa präoperativ (aus 30)	143	24,17	,294	19	25,58	,564	>0,05
UPDRS III MED OFF	116	34,27	1,277	19	32,63	2,596	>0,05
UPDRS III MED ON	115	18,34	,974	19	20,00	2,343	>0,05
OP-Zeit Schnitt bis Naht in Minuten	157	144,46	2,645	21	157,05	3,562	<0,05

*Tabelle 4: Vergleich der präoperativen Charakteristika zwischen Patienten, die in Vollnarkose oder Lokalanästhesie operiert worden sind, ITN: Intubationsnarkose, LA: Lokalanästhesie, IPS: Idiopathisches Parkinson Syndrom, ET: Essentieller Tremor, D: Dystonie, H/Y Stadium: Hoehn und Yahr Skala, MDRS: Mattis Dementia Rating Scale, MoCa: Montreal Cognitive Assessment, UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MED: Medikation, OP: Operation, *unterschiedliche N ergeben sich dadurch, dass nicht von allen Patienten alle Daten vorlagen*

Das mittlere Alter der Patienten des Wacheingriffs (LA) lag bei $58,67 \pm 1,3$ Jahren und war statistisch signifikant jünger ($U=1045,500$, $Z=-2,813$, $p<0,05$) als das durchschnittliche Alter der Patienten in ITN mit $63,76 \pm 0,8$ Jahren. Die Operation der Patienten in Lokalanästhesie dauerte im Durchschnitt $157,05 \pm 3,6$ Minuten und stellte sich signifikant länger ($U=1210,500$, $Z=-1,975$, $p<0,05$) dar als die Operation der Patienten in Vollnarkose mit $144,46 \pm 2,7$ Minuten. Alle anderen dargestellten präoperativen Charakteristika unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

3.3 Perioperative Komplikationen

Darauffolgend wurde in diesem Patientenkollektiv die am häufigsten aufgetretenen perioperativen Komplikationen der Tiefenhirnstimulation in den ersten 3 Monaten beobachtet und analysiert. Die folgenden Komplikationen sind ausschließlich in der Gruppe der Patienten, die in Vollnarkose die THS erhalten haben, aufgetreten und wurden deshalb separat voneinander beobachtet.

3.3.1 Chirurgische Komplikationen

3.3.1.1 Intraoperative Komplikation

3.3.1.1.1 Intrakranielle Blutung

Beginnend mit den intraoperativen Komplikationen, konnte in dieser Patientengruppe nur die intrakranielle Blutung während der Implantation der Elektroden beobachtet werden.

Diese Komplikation trat ausschließlich bei Patienten in Vollnarkose auf. Im folgenden Abschnitt werden die unterschiedlichen präoperativen Charakteristika der Patienten mit und ohne intrakranielle Blutung dargestellt (Tabelle 5).

		Intrakranielle Blutung			keine intrakranielle Blutung			P-Wert
		N*	MW	Std.-Fehler	N*	MW	Std.-Fehler	
Anzahl		5			155			
Geschlecht	m	1			101			>0,05
	w	4			54			<0,05
Diagnose	IPS	2			113			>0,05
	ET	1			28			>0,05
	D	2			14			>0,05
Alter		5	64,60	2,619	155	63,74	,819	>0,05
Krankheitsdauer Jahre		5	19,80	9,562	151	13,56	1,095	>0,05
H/Y-Stadium präoperativ		1	2,00		62	2,16	,115	>0,05
MDRS präoperativ (aus 140)		5	133,20	1,744	148	138,19	,504	>0,05
MoCa präoperativ (aus 30)		4	22,75	8,854	139	24,21	,301	>0,05
UPDRS III MED OFF		2	29,00	3,000	114	34,36	1,297	>0,05
UPDRS III MED ON		2	19,00	1,000	113	18,33	,991	>0,05
OP-Zeit Schnitt bis Naht in Minuten		5	117,20	30,236	152	145,36	2,550	<0,01

Tabelle 5: präoperative Patientencharakteristika von Patienten mit und ohne intrakranielle Blutungen als intraoperative Komplikationen. IPS: Idiopathisches Parkinson Syndrom, ET: Essentieller Tremor, D: Dystonie, H/Y Stadium: Hoehn und Yahr Skala, MDRS: Mattis Dementia Rating Scale, MoCa: Montreal Cognitive Assessment, UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MED: Medikation, OP: Operation *unterschiedliche N ergeben sich dadurch, dass nicht von allen Patienten alle Daten vorlagen

Bei 5 Patienten (3,1%), 1 Mann und 4 Frauen, trat eine intraoperative intrakranielle Blutung auf. Durch postoperative Bildgebung wurden 4 Subarachnoidalblutungen und eine intrazerebrale Blutung diagnostiziert. Ausschließlich eine der Subarachnoidalblutungen zeigte sich als klinisch symptomatisch mit neurologischen Ausfällen, der Rest hatte einen asymptomatischen Verlauf. Im Chi-Quadrat-Test bestand ein signifikanter Zusammenhang ($\chi^2=4,275$, $p<0,05$, $\phi=0,163$) zwischen dem weiblichen Geschlecht und dem Auftreten dieser intraoperativen Komplikation. Die Diagnosen der betroffenen Patientengruppe stellten sich mit einer fast gleichmäßigen Verteilung aus 2 IPS, 2 Dystonie und 1 ET dar. Das Alter der betroffenen Patienten lag durchschnittlich bei $64,60 \pm 2,6$ Jahren, welches nicht signifikant von dem Alter der nicht betroffenen Patienten mit $53,74 \pm 0,819$ Jahren abweicht. Die Krankheitsdauer der betroffenen Patienten lag im Durchschnitt bei 19,8 Jahren, hier fällt die sehr breite Verteilung zwischen 3 und 57 Jahren des Krankheitszeitraums auf. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Länge der Krankheitsdauer und dem Auftreten einer intrakraniellen Blutung ($\chi^2= 49,221$, $p<0,05$, $\phi=0,562$), jedoch kein

signifikanter Unterschied laut dem Mann-Whitney-U-Test zwischen den zwei oben aufgelisteten Gruppen. Die Dauer der Operation der Patienten mit intrakranieller Blutung lag bei $117,2 \pm 30,2$ Minuten und war deutlich kürzer als die Operationszeit der nicht betroffenen Patienten mit $145,36 \text{ Minuten} \pm 2,5$. Hier bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Kürze der Operationsdauer und dem Auftreten einer intrakraniellen Blutung ($\chi^2=119,162$, $p<0,01$, $\phi=0,871$). Bei der weiteren Analyse konnte jedoch kein signifikanter Mittelwertunterschied festgestellt werden.

3.3.1.2 Postoperative Komplikation

3.3.1.2.1 Hämatom im Bereich des Neurostimulators

Als eine der postoperativen Komplikationen der THS in dieser Patientenkohorte trat das postoperative Hämatom im Bereich des Neurostimulators auf. Die präoperativen Charakteristika mit und ohne postoperativem Hämatom im Bereich des Neurostimulators wurden untersucht (Tabelle 6).

		Hämatom im Bereich des Neurostimulators			Kein Hämatom im Bereich des Neurostimulators			P-Wert
		N*	MW	Std.-Fehler	N*	MW	Std.-Fehler	
Anzahl		8			152			
Geschlecht	m	5			97			>0,05
	w	3			55			>0,05
Diagnose	IPS	8			107			>0,05
	ET	0			29			>0,05
	D	0			16			>0,05
Alter		8	61,50	2,260	152	63,88	,831	>0,05
Krankheitsdauer Jahre		8	11,50	2,771	148	13,88	1,149	>0,05
H/Y-Stadium präoperativ		3	2,00	,577	60	2,17	,117	>0,05
MDRS präoperativ (aus 140)		8	138,00	2,096	145	138,03	,512	>0,05
MoCa präoperativ (aus 30)		5	26,20	,663	138	24,09	,302	>0,05
UPDRS III MED OFF		8	37,00	6,492	108	34,06	1,293	>0,05
UPDRS III MED ON		8	15,75	4,511	107	18,53	,996	>0,05
OP-Zeit Schnitt bis Naht in Minuten		8	152,00	11,013	149	145,06	2,728	>0,05

Tabelle 6: präoperative Charakteristika der Patienten mit und ohne postoperatives Hämatom im Bereich des Neurostimulators, IPS: Idiopathisches Parkinson Syndrom, ET: Essentieller Tremor, D: Dystonie, H/Y Stadium: Hoehn und Yahr Skala, MDRS: Mattis Dementia Rating S Scale, MoCa: Montreal Cognitive Assessment, UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MED: Medikation, OP: Operation, *unterschiedliche N ergeben sich dadurch, dass nicht von allen Patienten alle Daten vorlagen

In 8 Patienten (5%), davon 37,5% Frauen und 62,5% Männern, trat postoperativ ein Hämatom im Bereich des Neurostimulators auf. Alle 8 waren IPS-Patienten und erhielten

eine THS in Vollnarkose. Die Operationsdauer der Gruppe mit Hämatom liegt im Mittel bei $152 \pm 11,013$ Minuten und ist statistisch laut T-Test nicht signifikant länger als die Operationsdauer der Patienten ohne Auftreten eines postoperativen Hämatoms mit $144,06 \pm 2,728$ Minuten. Die anderen oben genannten präoperativen Charakteristika unterscheiden sich statistisch nicht signifikant voneinander.

3.3.1.2.2 Infektion im Bereich des Neurostimulators

Des Weiteren konnte man postoperativ eine Infektion im Bereich des Neurostimulators als Komplikation beobachten (Tabelle 7).

		Infektion im Bereich des Neurostimulators			Keine Infektion im Bereich des Neurostimulators			P-Wert
		N*	MW	Std.-Fehler	N*	MW	Std.-Fehler	
Anzahl		9			151			
Geschlecht	m	4			98			>0,05
	w	5			53			>0,05
Diagnose	IPS	4			111			>0,05
	ET	3			26			>0,05
	D	2			14			>0,05
Alter		9	60,33	2,255	151	63,97	,832	>0,05
Krankheitsdauer Jahre		9	16,44	5,576	147	13,59	1,119	>0,05
H/Y-Stadium präoperativ		2	1,50	,500	61	2,18	,116	>0,05
MDRS präoperativ (aus 140)		9	137,22	2,047	144	138,08	,513	>0,05
MoCa präoperativ (aus 30)		8	24,63	1,295	135	24,14	,303	>0,05
UPDRS III MED OFF		3	35,00	14,364	113	34,25	1,273	>0,05
UPDRS III MED ON		3	16,00	9,452	112	18,40	,978	>0,05
OP-Zeit Schnitt bis Naht in Minuten		9	162,56	9,481	148	143,36	2,727	0,085

Tabelle 7: präoperative Charakteristika der Patienten mit und ohne Infektion im Bereich des Neurostimulators, IPS: Idiopathisches Parkinson Syndrom, ET: Essentieller Tremor, D: Dystonie, H/Y Stadium: Hoehn und Yahr Skala, MDRS: Mattis Dementia Rating Scale, MoCa: Montreal Cognitive Assessment, UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MED: Medikation, OP: Operation*unterschiedliche N ergeben sich dadurch, dass nicht von allen Patienten alle Daten vorlagen

Bei 9 Patienten (5,6%), 4 Frauen und 5 Männern, wurde postoperativ eine Infektion im Bereich des Neurostimulators festgestellt. Die Dauer der Erkrankung bei der Patientengruppe mit einer Infektion lag im Durchschnitt bei $16,44 \pm 5,576$ Jahren und war nicht signifikant größer als die Erkrankungsdauer der nicht betroffenen Patienten mit $13,59 \pm 1,119$ Jahren. Die Operationsdauer der Patienten mit einer Infektion lag im Mittel bei $162,56 \pm 9,481$ Minuten und ist auch nicht signifikant größer als die Operationsdauer $143,39 \pm 2,727$ Minuten der Patienten ohne postoperative Infektion im Bereich des IPG. 4 der 9 Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation nebenbefundlich an arterieller Hypertonie erkrankt, hier besteht nach weiterer Analyse aber keine signifikante Häufung.

3.3.1.2.3 Infektion im Bereich der Elektroden

Postoperative Infektionen im Bereich der Elektroden traten als Komplikation der Tiefenhirnstimulationen folgendermaßen auf (Tabelle 8).

		Infektion der Elektrode			Keine Infektion der Elektrode			P-Wert
		N*	MW	Std.-Fehler	N*	MW	Std.-Fehler	
Anzahl		3			157			
Geschlecht	m	1			101			>0,05
	w	2			56			>0,05
Diagnose	IPS	1			114			>0,05
	ET	0			29			>0,05
	D	2			14			>0,05
Alter		3	62,33	5,457	157	63,79	,808	>0,05
Krankheitsdauer Jahre		3	6,00	2,646	153	13,91	1,116	>0,05
H/Y-Stadium präoperativ		0			63	2,16	,113	>0,05
MDRS präoperativ (aus 140)		3	140,00	2,082	150	137,99	,504	>0,05
MoCa präoperativ (aus 30)		3	25,33	,333	140	24,14	,300	>0,05
UPDRS III MED OFF		1	20,00		115	34,39	1,282	>0,05
UPDRS III MED ON		1	12,00		114	18,39	,981	>0,05
OP-Zeit Schnitt bis Naht in Minuten		3	120,00	46,651	154	144,94	2,577	>0,05

*Tabelle 8: präoperative Charakteristika der Patienten mit und ohne Infektion im Bereich der Elektrode, IPS: Idiopathisches Parkinson Syndrom, ET: Essentieller Tremor, D: Dystonie, H/Y Stadium: Hoehn und Yahr Skala, MDRS: Mattis Dementia Rating Scale, MoCa: Montreal Cognitive Assessment, UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MED: Medikation, OP: Operation, *unterschiedliche N ergeben sich dadurch, dass nicht von allen Patienten alle Daten vorlagen*

3 Patienten (1,9%), 1 männlich und 2 weiblich, entwickelten postoperativ eine Infektion im Bereich der Elektroden. Davon befanden sich 2 Infektionen extrakranial und äußerten sich als Wundheilungsstörungen über dem Bohrloch, und 1 intrakranial.

2 der 3 Patienten erhielten aufgrund ihrer Dystonie die Tiefenhirnstimulation. Bei diesen 2 Patienten wurde der Zielpunkt Gpi beidseits ausgewählt. Laut des Chi-Quadrat Testes besteht hier ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Zielpunkt Gpi und der Entwicklung von einer Infektion der Elektroden ($\chi^2 = 16,298$, $p < 0,05$, $\phi = 0,3$). Es bestehen keine weiteren signifikanten Mittelwertunterschiede zwischen diesen zwei Gruppen. Auch kein signifikanter Zusammenhang mit Nebenerkrankungen konnte festgestellt werden.

3.3.2. Neurologische Komplikationen

3.3.2.1 Delir

Als weitere postoperative Komplikation konnte das Auftreten von Delir, bei 8 Patienten (5%), 37,5 % Männern und 62,5% Frauen nach dem Eingriff der Tiefenhirnstimulation festgestellt werden (Tabelle 9).

		Delir			Kein Delir			P-Wert
		N*	MW	Std.-Fehler	N*	MW	Std.-Fehler	
Anzahl		8			152			
Geschlecht	m	3			99			>0,05
	w	5			53			>0,05
Diagnose	IPS	8			107			<0,05
	ET	0			29			>0,05
	D	0			16			>0,05
Alter		8	66,25	2,698	152	63,63	,827	>0,05
Krankheitsdauer Jahre		8	14,38	2,666	148	13,72	1,150	>0,05
H/Y-Stadium präoperativ		3	2,01	,995	60	2,17	,112	>0,05
MDRS präoperativ (aus 140)		8	139,25	1,830	145	137,96	,514	>0,05
MoCa präoperativ (aus 30)		7	25,29	1,475	136	24,11	,300	>0,05
UPDRS III MED OFF		8	33,87	7,904	108	34,30	1,257	>0,05
UPDRS III MED ON		8	12,38	2,712	107	18,79	1,017	>0,05
OP-Zeit Schnitt bis Naht in Minuten		7	114,86	16,775	150	145,85	2,618	>0,05

*Tabelle 9: präoperative Charakteristika der Patienten mit und ohne Delir, IPS: Idiopathisches Parkinson Syndrom, ET: Essentieller Tremor, D: Dystonie, H/Y Stadium: Hoehn und Yahr Skala, MDRS: Mattis Dementia Rating Scale, MoCa: Montreal Cognitive Assessment, UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MED: Medikation, OP: Operation, *unterschiedliche N ergeben sich dadurch, dass nicht von allen Patienten alle Daten vorlagen*

Alle 8 Patienten wiesen die Diagnose IPS auf. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der IPS Diagnose und dem Auftreten von Delir laut des Chi-Quadrat-Tests ($\chi^2=11,003$, $p<0,05$, $\phi=0,262$). Alle Patienten besaßen die gleiche Zielstruktur STN, welcher sich als signifikante Häufung darstellte ($\chi^2=14,165$, $p<0,05$, $\phi=0,298$). Das Durchschnittsalter der Patienten mit Delir lag bei $66,25 \pm 2,698$ Jahren und war laut des T-Testes nicht signifikant höher als der Mittelwert der Patienten ohne Delir mit $63,63 \pm 0,827$ Jahren. Die Dauer der Erkrankung bis zum Zeitpunkt des Eingriffs unterscheidet sich zwischen den zwei Gruppen nicht signifikant.

3.3.2.2 Postoperative kognitive Beeinträchtigung

In dem Kollektiv der Patienten, die in Lokalanästhesie eine THS erhalten haben, trat eine leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI) als einzige postoperative Komplikation auf. Von

den 21 Patienten, wurde bei 2 männlichen Patienten (9,5%) MCI als postoperative Komplikation festgestellt. Es gibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem operativen Verfahren mit Lokalanästhesie und dem postoperativen Auftreten von MCI ($\chi^2=15,408$, $p<0,05$, $\phi=0,292$). Diese 2 Patienten wurden beide in der Vergangenheit mit IPS diagnostiziert und hatten beide STN als Zielpunkt ihrer Elektroden. Diese Faktoren stellten sich aber als nicht signifikante Häufung dar. Als Nebenerkrankung trat bei beiden Patienten arterielle Hypertonie auf. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang dieser Nebenerkrankung mit dem Auftreten dieser postoperativen Komplikation ($\chi^2 = 9,395$, $p<0,05$, $\phi = 0,669$).

4.Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit bestand in der Identifikation von Faktoren, die die perioperativen Komplikationen der THS von Patienten, die am Universitätsklinikum Düsseldorf zwischen 2016 und 2020 operiert worden sind, beeinflussen. Anhand der Ergebnisse könnten Patienten zukünftig im Hinblick auf den potenziellen Einfluss u.a. ihrer Diagnose, vorhandener Komorbiditäten und ihrem Alter auf das Ergebnis der indizierten THS besser aufgeklärt werden.

Hierbei wurden alle relevanten, oben erwähnten präoperativ erhobenen Charakteristika, sowie die Operationsdauer und die Narkoseform in Betracht gezogen. Die Patienten wurden in zwei Narkoseformen, Lokalanästhesie oder Vollnarkose, aufgeteilt und auf ihre perioperativen Komplikationen separat voneinander beobachtet und analysiert.

4.1. Chirurgische Komplikationen

4.1.1 Intraoperative Komplikationen

4.1.1.2 Intrakranielle Blutungen

In diesem Patientenkollektiv trat bei 3,1% eine intraoperative intrakranielle Blutung während der Implantation der Elektroden in Vollnarkose bei tiefer Hirnstimulation auf. Innerhalb der Analysierung der präoperativen Charakteristika ergaben sich folgende Einflussgrößen als signifikant:

- I. Die Länge der Krankheitsdauer zeigte sich korrelierend mit dem Auftreten einer intrakraniellen Blutung

- II. Es ergab sich eine signifikante Häufung des weiblichen Geschlechtes mit 4 Frauen und 1 Mann
- III. Die Operation der Elektrodenimplantation dauerte signifikant kürzer bei den Patienten mit dieser intraoperativen Komplikation im Vergleich zu den Patienten ohne eine intrakranielle Blutung

Im Vergleich zu den anderen potenziellen perioperativen Komplikationen der THS wird die intrakranielle intraoperative Blutung als schwerwiegendste Komplikation breit in der Literatur beschrieben und analysiert. Das geschätzte Risiko einer intrakraniellen Blutung während einer THS variiert, multizentrischen Studien zufolge, zwischen 0,2-5,6% (138, 169, 170). Die Blutungen können intrazerebral, subarachnoidal, intraventrikulär, subdural oder als venöser Infarkt auftreten (170-172). In dieser Patientengruppe traten intrakranielle Blutungen mit 3,1% auf, davon zeigten sich 4 subarachnoidal und eine intrazerebral. In der Literatur werden verschiedenste Faktoren, wie Alter, Geschlecht, arterielle Hypertension, Zielpunkt oder auch die Anzahl der Mikroelektrodenableitungen (MER), die das Blutungsrisiko beeinflussen könnten, erörtert. Jedoch besteht weiterhin kein allgemeiner Konsens, welche Faktoren die intrakranielle Blutung während einer THS signifikant begünstigen (170, 171, 173).

Die Benutzung von Mikroelektroden während der Implantation der Stimulationselektroden, um eine genaue Platzierung zu sichern, wird in der Wissenschaft kontrovers diskutiert. Befürworter führen Beweise auf, dass MER die Zielgenauigkeit perfektionieren, ohne dabei das Risiko für intraoperative Blutungen signifikant zu erhöhen (174-176). Kritiker verweisen unterdessen auf Studien, die nahelegen, dass die Genauigkeit der Elektrodenplatzierung sich nicht zwischen MER und der Makrostimulation der permanenten Elektrode unterscheidet und sie ggf. das Risiko einer intraoperativen Blutung erhöhen (174, 177, 178). Cui *et al.* beschrieben ein signifikant erhöhtes intrakranielles Blutungsrisiko, das bei der Nutzung von intraoperativen MER 3,73% betrug. Insbesondere diverse Ableitungen erhöhten im Vergleich zu einer einzigen Mikroelektrode das Risiko (179). Auch Kimmelman *et al.* kamen in einer Meta-Analyse 2011 zu einem überdurchschnittlich erhöhten Risiko für eine intrakranielle Blutung unter Verwendung von MER mit 5,61% (180). Im Gegensatz dazu konnten Tonge *et al.* keine signifikante Korrelation zwischen MER und Blutungen aufweisen (181). Sansur *et al.* konnten mit einem generellen Risiko für intrakranielle Blutungen von 1,2% ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang feststellen (172). Ein weiterer Gegenstand dieser Diskussion ist die Korrelation der Anzahl

der angewendeten MER in einer THS Implantation mit dem steigenden Risiko des Auftretens von intrakraniellen Blutungen. Binder *et al.* konnten in einer Studie aus 10.000 MER keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Blutungsrate und der Anzahl von MER's auffinden (138). Doshi *et al.* hingegen identifizierten ein signifikant vermehrtes Blutungsrisiko, wenn mehr als zwei MER pro Seite angewendet worden sind (182).

Daher bleibt die allgemeine Meinung bezüglich der Benutzung von intraoperativen MER's weiterhin kontrovers. Wenn sichergestellt werden kann, dass alle Mikroelektroden detailliert geplant wurden, um die Penetration von Strukturen, wie lokale Blutgefäße, zu vermeiden (183), postulierten Hartmann *et al.* die Nutzung von MER intraoperativ zur exakten Elektrodenplatzierung als wertvolle Methode (81). Es kann vermutet werden, dass mit der progressiven Entwicklung der intraoperativen Bildgebung der Vorteil der Elektrodenplatzierung durch MER in den Hintergrund weichen wird. Die Ergebnisse von Brodsky *et al.* und Chen *et al.* bestätigten mit ihren Studien diese Annahme, da ein vergleichbares Resultat der akkuraten Elektrodenplatzierung mittels intraoperativer Bildgebung gewährleisten werden konnte (125, 184, 185).

Nachdem in diesem Patientenkollektiv diverse MER's intraoperativ als Hilfestellung zur Platzierung angewendet wurden und das Blutungsrisiko mit 3,1% im Normbereich der aktuellen Literaturangaben lag, jedoch die Größe der Stichprobe dieser Arbeit die statistische Analyse eingeschränkt hat, ist es nicht möglich, in dieser Arbeit eine eindeutige Aussage der vermuteten Korrelation zu machen und diese sollte weiterhin erforscht werden.

In der aktuellen Datenlage wird der Einfluss der Krankheitsdauer von IPS, ET oder Dystonie auf intraoperative Blutungen kaum beschrieben. Einer der wenigen Studien, darunter Yang *et al.* 2019, hatten in einer Studie von 352 IPS-Patienten keinen Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und intraoperativer Blutung nachweisen können (186). Wakim *et al.* dagegen stellte fest, dass bei einem Patientenkollektiv von 214 Patienten, vermehrt intrakranielle Blutungen, vor allem subdurale Blutungen bei älteren Patienten mit einer längeren Krankheitsdauer von IPS auftraten. Er wies auf die stärker ausgeprägte Hirnatrophie bei Patienten, die unter IPS leiden hin und dass dies höchstwahrscheinlich das Aufkommen von Blutungen begünstigen könnte (187). Im eventuellen Einklang dazu stehen die Ergebnisse dieser Arbeit, in der eine längere Dauer der Erkrankung als signifikanter Prädiktator für intrakranielle Blutungen festgestellt wurde. Jedoch fallen in dieses Patientenkollektiv nur 2 IPS Patienten, deshalb ist es fraglich, ob dieser Erklärungsansatz hier als anwendbar gewertet werden kann. Dieser Prädiktator sollte in einem weiteren

Patientenkollektiv, mit ausschließlich IPS Patienten und spezifischer bildgebender Beobachtung des Maßes der zerebralen Atrophie neu validiert werden.

In dieser Patientengruppe ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen dem weiblichen Geschlecht und der intrakraniellen Blutung. Sansur et al. und Yang et al. wiesen hingegen eine starke Korrelation mit dem männlichen Geschlecht auf (172, 186) und Park *et al.* konnten im Jahre 2011 in einer Patientengruppe von 110 Menschen mit einem intrakraniellen Blutungsrisiko von 5,26% keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht und intraoperativer Blutung finden (169). Ebenso konnten Sorar *et al.* in ihrer Studie mit einer intrakraniellen Blutungswahrscheinlichkeit von 2,8% keine signifikante Häufung innerhalb des Geschlechtes feststellen (188). Trotz der allgemeinen Auffassung der aktuellen Literatur, dass das Geschlecht nicht als Prädiktator gewertet werden sollte, zeigten die Daten dieser Arbeit, die aus 102 Männern und 58 Frauen bestanden, dass eine weibliche Häufung bei der intraoperativen intrakraniellen Blutung besteht. Da dieser Unterschied auch nach Adjustierung der potentiellen Störgrößen, unter anderem der Komorbiditäten verblieb, kann ein Einfluss derer ausgeschlossen werden. Nachdem die intensivere Forschung der möglichen Einflussgrößen auf die Geschlechter für intraoperative Blutungen den Rahmen dieser Arbeit überschreiten würde, kann lediglich gesagt werden, dass im Universitätsklinikum Düsseldorf intrakranielle Blutungen innerhalb der Elektrodenimplantation der THS gehäuft im weiblichen Geschlecht auftraten und weitere Beobachtungen zur Klärung dieser Feststellung folgen müssen.

Es ist zweifelsfrei anerkannt, dass arterielle Hypertonie grundsätzlich ein erhöhtes Risiko für intra- und postoperative Blutungen mit sich bringt. Einige Studien, wie Sansur et al., stellten arterielle Hypertension als wichtigsten Einflussfaktor für das Auftreten von intraoperativer, intrakranieller Blutung während der THS fest (172). Auch Xiaowu et al. beschrieben ein 2,5-fach erhöhtes Risiko für eine intraoperative intrakranielle Blutung bei Patienten mit arterieller Hypertension im Vergleich zu normotensiven Patienten (174). Gorgulho et al. konnten Hinweise auf ein erhöhtes signifikantes Risiko für hypertensive Patienten in Kombination mit mehr als einer MER Applikation finden (189), während Ben-Haim et al. in ihrer Studie von 2009 mit einer Inzidenz von 2,8% der intrakraniellen Blutungen keinen signifikanten Einfluss von arterieller Hypertonie bestätigen konnten (170). Obwohl in dieser Arbeit 34,27% der Patienten nebenbefundlich eine arterielle Hypertension aufwiesen, besaß keiner der Patienten mit intrakranieller Blutung diese Komorbidität. Die Diskrepanz des Stellenwertes des Risikofaktors innerhalb der Literatur

könnte durch inkonsistente Methoden der Klassifizierung von arterieller Hypertension hervorgerufen werden, in denen die Schwere und Dauer dessen in ihrer Definition variiert. Auch die optimale medikamentöse Einstellung der arteriellen Hypertonie dieses Patientenkollektivs könnte ein Erklärungsansatz für die hier mangelnde Häufung darstellen.

Während das Alter in diesem Patientenkollektiv keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer intraoperativen Blutung aufwies, stellten unter anderem Ben-Haim et al. und Cui et al. eine starke Assoziation mit erhöhtem mittlerem Alter und dem Auftreten von intrakraniellen Blutungen fest. Die Autoren vermuteten, dass die Korrelation durch alterstypische Prozesse im Gehirn, wie generalisierte Atrophie, brüchige oder fragile Blutgefäße und eine erhöhte Anzahl von Komorbiditäten zurückzuführen ist (170, 179). Voges et al. stellten signifikant vermehrt intrakranielle Blutung in Patienten über 60 Jahren fest (190). Indessen konnten unter anderem Binder et al., Tonge et al. und Kimmelman et al. keine signifikante Häufung zwischen Alter und intraoperativer Blutung innerhalb der Elektrodenimplantation der THS feststellen und sind demnach mit dieser Analyse im Einklang (138, 180, 181).

In dieser Arbeit stellte sich eine Differenz in der Länge der Operation bei Patienten mit intrakranieller Blutung dar. Die Dauer der Operation verkürzte sich signifikant in der Gruppe der intraoperativen Blutungen, was darauf zurückzuführen ist, dass die Operation nach Feststellung und Versorgung der Blutung in 2 aus 5 Fällen früher beendet worden ist und die Implantation der zweiten Seiten zu einem anderen Zeitpunkt, nach Sicherung der vollen Genese des Patienten, durchgeführt wurde.

4.1.2 Postoperative Komplikationen

4.1.2.1 Postoperative Komplikation des Neurostimulators

Bei den postoperativen Komplikationen der THS im Bereich des Neurostimulators, der Infektion mit 5,6% und dem Hämatom mit 5%, konnten keine signifikanten präoperativen Einflüsse festgestellt werden. Weder die Krankheits-spezifischen Faktoren, wie unter anderem Erkrankungsdauer, H/Y-Stadium, UPDRS III Score noch die nicht Krankheits-spezifischen Faktoren, wie Alter, Diagnose, Nebenerkrankungen oder Operationsdauer hatten einen signifikanten Effekt.

4.1.2.2 Hämatom im Bereich des Neurostimulators

Die allgemeine Datenlage der Inzidenz, Beschreibung und Analyse von einem postoperativen Hämatom im Bereich des Neurostimulators ist äußerst mangelhaft in der aktuellen Literatur vertreten. White-Dzuro et al. 2017, konnten in einer Studie, die sich hauptsächlich mit der Implantation des Neurostimulators der THS beschäftigte, 2 Fälle von 301 Patienten identifizieren, die ein Hämatom in der Neurostimulatortasche aufwiesen (141). Die Inzidenz von Goodman et al. reiht sich in die aktuelle Literatur ein mit dem Auftreten eines postoperativen Hämatoms von 1%. Ramayya et al. fokussierten sich auf die Zahl der Krankenhauswiedervorstellungen 30 Tage nach der THS und beschrieben eine Inzidenz von 0,9% aufgrund eines Hämatoms im Bereich des Neurostimulators. Diese Studie konnte weder Alter und Geschlecht, noch Dauer des Krankenhausaufenthaltes als potentielle Risikofaktoren bestätigen (191). Innerhalb dieses Patientenkollektivs wiesen 5% der Patienten ein postoperatives Hämatom im Bereich des Neurostimulators auf und es konnten keine signifikanten Einflüsse der erhobenen Faktoren identifiziert werden, was sich in die spärliche aktuelle wissenschaftliche Meinung einreicht.

4.1.2.3 Infektion im Bereich des Neurostimulators

In der Studie von Sally et al. konnte eine Infektionsrate im Bereich des Neurostimulators von 4,5% festgestellt werden. Aus 615 Patienten, wiesen 12 Patienten Symptome, wie lokalisierte Schwellung, Rötung und eine Flüssigkeitsansammlung in der Nähe der Inzisionswunde auf. Innerhalb der Durchführung einer multivariaten logistischen Regression konnten weder Alter, Diagnose, Nebenerkrankungen wie Diabetes Mellitus und Adipositas noch die Einnahme von Immunsuppressiva oder das Rauchverhalten sich als potentielle Risikofaktoren herauskristallisieren (142). Auch Voges et al. untersuchten in einer Studie mit 262 Patienten unter anderem die Infektionsrate im Bereich des Neurostimulators. Die Entwicklung der ausschließlich extrakraniellen Infektionen, trat in seiner 262 großen Patientenkohorte mit einer Inzidenz von 5,7% auf und es konnten auch in dieser multivariaten Cox-Regression keine Risikofaktoren (Rauchen, Diabetes Mellitus, BMI) identifiziert werden (173). In der retrospektiven Studie von Piacentino et al. im Jahr 2011 konnten bei 6,6% der Patienten eine Infektion im Bereich des Neurostimulators aufgefunden werden, die ausschließlich bei IPS Patienten zum Vorschein kam und keine signifikanten Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Operationsdauer) besaßen (192). In dieser Arbeit trat im Einklang mit den oben genannten Studien bei 5,6% der Patienten eine

Infektion im Bereich des Neurostimulators auf und es konnten wie in den oben beschriebenen Arbeiten keine aussagekräftigen, signifikanten Prädiktoren für diese Komplikation festgestellt werden. Ein Erklärungsansatz, der in den oben erwähnten Studien, einschließlich dieser Arbeit nicht erfasst wurde, könnte die mangelnde Hygiene des Patienten im häuslichen Umfeld am Wundbereich sein. Eine ähnliche Feststellung haben auch Piacentino et al. gemacht, der schlechte Hygienegewohnheiten und einen niedrigen sozioökonomischen Hintergrund als mögliche Ursache einer postoperativen Infektion des Stimulators beobachtet hat (192). Da dieser Aspekt nicht retrospektiv beurteilbar ist, könnte diese Aufklärung in Zukunft nochmals verstärkt im Patientengespräch gefördert werden und ein besonderer Fokus in den ersten ambulanten, postoperativen Kontrollen daraufgelegt werden.

4.1.2.4 Infektion der Elektroden

Die Infektion der Elektroden in den ersten 3 Monaten als postoperative Komplikation nach der THS trat bei 1,9% innerhalb dieses Patientenkollektivs auf. Eine Einflussgröße hat sich als signifikant herausgestellt:

- I. Der Zielpunkt Gpi zeigte eine signifikante Häufung mit dem Auftreten einer Infektion im Bereich der Elektrode im Vergleich zu den Zielpunkten STN oder VIM

Das Stimulationssystem der THS stellt einen Fremdkörper dar und ist durchaus anfällig für Infektionen, die eine ernstzunehmende postoperative Komplikation ist. Sie resultiert in längeren intravenösen Antibiotikagaben, multiplen Krankenhausaufenthalten, erneuten Operationen und notfalls zur Entfernung des Stimulationssystems, sodass ein weiterer Therapieerfolg ausgeschlossen ist. In einer Reihe von Studien wurde die postoperative Infektion der THS Elektrode inspiziert. Hierbei variierte das Risiko zwischen 0,4-12,7% per Patienten oder 0-9,7% per Elektrode (193-196). Die Heterogenität dieser Risikowahrscheinlichkeit basiert vermutlich auf Faktoren wie uneinheitlicher Definition einer Infektion oder unterschiedlich lange Zeiträume des *Follow-ups*, denn naturgemäß erhöht sich die Inzidenz in einem längeren Zeitintervall. Es werden unterschiedliche Einflussgrößen für das Auftreten einer Infektion im Bereich der Elektrode nach einer THS in wissenschaftlichen Kreisen diskutiert. Vom chirurgischen Standpunkt sind offensichtliche Nebenerkrankungen wie Diabetes, Adipositas oder Rauchen und exzessiver Alkohol als

naheliegende Risikofaktoren der Infektion und Wundheilungsstörungen zu bewerten. Zusätzlich wurde hohes Alter, welches zu Malnutrition und verlängerter Wundheilung führt, sowie die Art der Diagnose, Krankheitsdauer, Operationsdauer und Operationstechniken als eventuelle Risikofaktoren evaluiert (142, 190, 197). Sillay et al. hingegen, konnten in ihrer multivariaten Analyse keine Prognose der Infektionsrate durch Alter, Diagnose, Operationstechnik oder Länge der chirurgischen Erfahrung herbeiführen (142). Bhatia et al. identifizierten in ihrer Probandengruppe von 270 Patienten mit einer Infektionsrate von 9,3% die Schädeldicke und Dicke des Bohrlochs als Risikofaktoren für Infektion, konnten jedoch nicht Nebenerkrankungen als Einfluss beschreiben (197). Der Einfluss der Nebenerkrankungen wurde auch in diesem Patientenkollektiv als nicht signifikant bestätigt. Zum gleichen Ergebnis kamen auch Abode-Iyamah et al., die in einer retrospektiven Studie über 10 Jahre eine Inzidenz von Infektion der Elektrode von 3,7% innerhalb der ersten 90 Tage beschrieben und keine signifikante Korrelation unter anderem mit Zielpunkt, Diagnose, Alter, Diabetes, oder BMI feststellen konnten, sondern ausschließlich mit dem weiblichen Geschlecht (198). Falowski et al. waren es auch nicht möglich, ein signifikantes Risikopotenzial hinsichtlich der oben erwähnten Faktoren festzustellen, jedoch erkannten sie ein signifikant höheres Risiko bei Patienten mit Dystonie und ET, verglichen mit IPS-Patienten (199). Diese Feststellung geht mit den Ergebnissen dieser Arbeit einher, in der 2 aus 3 Patienten, die eine Infektion erlitten mit Dystonie diagnostiziert worden sind und den Zielpunkt Gpi besaßen. Eine Erklärungstheorie dafür könnte die erhöhte Mobilität und Beweglichkeit in Dystonie und ET Patienten sein, was die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer *Hardware* Komplikation, sowie Infektion erhöhen kann im Vergleich zu IPS Patienten. Diese Aussage sollte aber mit Vorsicht interpretiert werden, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass nicht evaluierte Einflüsse diese Häufung begünstigen könnten.

In dieser Studie war es nicht möglich, retrospektiv die Operationstechnik, sowie die perioperative Antibiotikagabe detailliert zu beurteilen und mit dem aktuellen wissenschaftlichen Konsens zu vergleichen. Diese Faktoren spielen aber naturgemäß eine Rolle im Auftreten von Infektionen mit Fremdmaterial bei dem operativen Eingriff der THS (142, 200, 201). Deshalb sollten diese möglichen Zusammenhänge in Zukunft nochmals evaluiert werden.

4.2 Neurologische Komplikationen

4.2.1 Psychiatrische Veränderung

Der Effekt der THS auf kognitive oder psychiatrische Veränderungen wird in gegenwärtigen wissenschaftlichen Beobachtungen kontrovers bewertet. Ältere Studien wie Ardouin et al. 1999 oder Pillon et al. 2000 sind zu der Auffassung gelangt, dass die Tiefenhirnstimulation als sicher gewertet werden kann und keine ausschlaggebenden psychiatrischen Veränderungen erwartet werden (202-204). Andere hingegen messen dem Einfluss der THS auf spezifische psychiatrische Veränderungen einen hohen Wert zu (145, 146, 205, 206). In der aktuellen Wissenschaft wird die neuropsychologische Komplikationsrate nach der THS zwischen 15-21% beschrieben (145, 146, 207, 208). Hier muss angemerkt werden, dass aufgrund einer möglichen Voreingenommenheit des Untersuchers, die Schwierigkeit behandlungsbedingte und krankheitsbedingte Veränderungen zu unterscheiden und die variable Definition dessen, was als klinisch relevant gewertet wird, die wahre Prävalenz des Auftretens von neuropsychiatrischen Komplikationen schwer abzuschätzen ist. Erwähnenswert sollte sein, dass die nun beschriebenen psychiatrischen Komplikationen dieses Patientenkollektivs, die zwei häufigsten waren und innerhalb der ersten 3 Monate postoperativ auftraten und deshalb als primär stimulationsunabhängig bewertet werden können.

4.2.1.1 Delir

Als eine der postoperativen Komplikationen mit psychiatrischem Erscheinungsbild nach der THS in Vollnarkose stellte sich vorübergehendes Delir, bestehend aus minimal bis stark ausgeprägter Verwirrung, Apathie und vereinzelt Halluzinationen innerhalb der ersten zwei Wochen mit einer Auftrittswahrscheinlichkeit von 5% bei den am Universitätsklinikum operierten Patienten, dar. Folgende Einflüsse ergaben sich als signifikant:

- I. Die Diagnose IPS korreliert vermehrt mit dem Auftreten von postoperativem Delir im Vergleich zu ET oder Dystonie
- II. Es zeigte sich eine signifikante Häufung des Zielpunktes STN im Vergleich zu Gpi oder VIM

Postoperatives transientes Delir nach THS scheint einer der häufigsten postoperativ beschriebenen Komplikationen zu sein. Die Auftrittswahrscheinlichkeit variiert in der

aktuellen Literatur von 22% in STN-Implantationen von Carlson et al. (205) zu Tanaka et al., die eine Inzidenz von 42,6% beschrieben (206). Ähnlich zu der Inzidenz von dieser Patientenkohorte mit 5% beschrieben Abboud et al. eine Inzidenz von 5,8% (209). Die Gründe für die in der Literatur beschriebene große Differenz könnten unterschiedliche Definitionen für postoperatives Delir und unterschiedliche Stichprobengrößen sein, die die Wahrscheinlichkeit maßgeblich beeinflussen. Bisherige Studien identifizierten Alter als bedeutsamsten Risikofaktor für das Auftreten von postoperativem Delir unabhängig vom eigentlichen operativen Eingriff (210-212). Zahn et al. zeigten in ihrer Studie, dass IPS-Patienten über 50 Jahren deutlich anfälliger wären, für das Auftreten von postoperativem Delir nach THS als jüngere Patienten. Wang et al. beschrieben in ihrer Kohorte eine Inzidenz von postoperativem Delir von 19,4%, jedoch ohne eine Häufung mit vorgeschrittenem Alter zu identifizieren (146). Der positive Prädiktator des Alters konnte auch in dieser Arbeit nicht festgestellt werden, die Patienten stellten sich zwar im mittleren Alter älter dar, jedoch bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren Altersgruppen. Ein weiterer Prädiktator, der in der Literatur diskutiert wird und das Auftreten des postoperativen Delirs begünstigen soll, ist der Zielpunkt STN und demnach auch die Diagnose IPS (213-216). Doshi et al. erfassten in einer Studie Verwirrung als häufigste Komplikation nach der Elektrodenimplantation der THS mit einer Inzidenz von 5,98%. In ihrem Patientenkollektiv konnte Verwirrung ausschließlich in IPS Patienten beobachtet werden und sie stellten eine signifikante Häufung in älteren Patienten über 65 Jahren und interessanterweise in dem Zielpunkt Gpi fest (182). Analog zu den Ergebnissen dieser Arbeit beobachteten Fenoy et al. isolierte Verwirrung in 0,5 % der Patienten und Verwirrung in Kombination mit Agitation in 1% und ermittelten einen signifikanten Zusammenhang mit dem Zielpunkt STN (217). Auch Hu et al. beschrieben postoperatives Delir als häufigste Komplikation mit 6,83%, was ausschließlich im Falle des Zielpunktes STN auftrat und sich als signifikanter Risikofaktor darlegte (215). Es ist nennenswert, dass es nötig ist innerhalb des chirurgischen Eingriffs den lateralen Ventrikel intraoperativ zu überschreiten, um an den medial gelegenen STN zu gelangen. Daraus resultiert die Vermutung, dass durch die Überschreitung des lateralen Ventrikels dieser verletzt werden kann und es dadurch vermehrt bei STN-Implantationen zu postoperativem Delir kommen könnte. Gologorsky et al. unterstützen diesen Erklärungsansatz, indem sie in einer retrospektiven Studie von 145 Elektrodenimplantationen, ausschließlich bei den 8 Patienten mit postoperativer Verwirrung eine Verletzung der ventrikulären Wand im MRT feststellten und demnach einen signifikanten Zusammenhang zwischen den zwei Faktoren vermuteten (218). Auch Fenoy

et al. verbanden die Verletzung des lateralen Ventrikels signifikant mit dem Auftreten von postoperativen transienten Delir nach THS des STN (217). Wang et al. fanden einen Zusammenhang zwischen postoperativem Hirnödem und Delir, was darauf schließen lässt, dass die Operation und die möglichen Komplikationen in der Durchführung einen Einfluss auf die Entstehung von postoperativem Delir haben könnten (146).

Obwohl sich das postoperative Delir regulär innerhalb von 3 bis 4 Tage rückläufig darstellt (219), wird es mit schlechterem klinischem *Outcome*, erhöhten Kosten und erhöhter Mortalität verbunden (220-222). Folglich sollte eine präoperative Einschätzung von potenziellen Risikofaktoren, wie Alter, kognitive Funktion und Hirnatrophie vorgenommen werden, um Hochrisiko-Patienten zu identifizieren und postoperatives Delir schneller zu erkennen und präziser zu behandeln.

4.2.1.2 Milde kognitive Beeinträchtigung

Als weitere psychiatrische postoperative Komplikation und einzige im Patientenkollektiv der Patienten, die die THS des STN innerhalb eines Wacheingriffes erhalten haben, trat MCI bei 9,5% der Patienten auf. Hier traten folgende signifikante Korrelationen zum Vorschein:

- I. MCI trat signifikant gehäuft bei Patienten auf, die die THS in Lokalanästhesie erhielten
- II. Arterielle Hypertonie als Nebenerkrankung könnte das Risiko auf MCI postoperativ erhöhen

Infolge der durch MCI bedingten Entwicklung von Demenz, meistens vom Alzheimer Typ (223, 224) und der dadurch eingeschränkten Lebensqualität ist es relevant, den Einfluss von THS in der Progression dieser kognitiven Einschränkung zu bewerten. Der negative kognitive Einfluss der THS ist weiterhin in der aktuellen Literatur umstritten. Studien, die genauere Screeningverfahren angewendet haben, konnten Veränderungen in der Wortflüssigkeit, dem Gedächtnis und der exekutiven Funktion, die alle zu milder kognitiver Beeinträchtigung führen, nach der THS bei IPS-Patienten feststellen (225-228). Temel et al. fanden nach einer Meta-analyse bei STN-THS-Patienten eine Inzidenz von 41% mit einer postoperativen Störung der kognitiven Beeinträchtigung in Wortflüssigkeit, exekutiver Funktion, Aufmerksamkeit und dem Arbeitsgedächtnis (226). Ebenso beschreiben Gruber et al. ein postoperatives Auftreten von 40,5% MCI in STN-Implantationen (229). Williams

et al. verglichen die kognitive Veränderung von IPS-Patienten, die ausschließlich medikamentös behandelt worden sind mit THS-Patienten und stellten einen kognitiven Abbau von 50% in STN-THS-Patienten fest im Vergleich zu 30% der nicht operierten IPS-Patienten (230). In Anbetracht der oben genannten Inzidenzen zeigte sich die Auftretswahrscheinlichkeit der postoperativen kognitiven Beeinträchtigung dieser Arbeit mit 9,5% als verhältnismäßig gering.

Es bestehen einige Hypothesen in der aktuellen Literatur, die die postoperative kognitive Beeinträchtigung, spezifisch die exekutive Funktion nach Stimulation des STN erklären könnten. Funkiewiez et al. vermuteten, dass die exekutive Dysfunktion das erste Anzeichen von Demenz darstellen könnte, was als Erscheinungsbild Teil des neurodegenerativen Prozesses bei Morbus Parkinson ist und durch die STN-Stimulation beschleunigt auftreten könnte (231). Saint-Cyr et al. nahmen an, dass die exekutive Beeinträchtigung auf die verringerte Dosis von Levodopa nach der THS zurückzuführen sei (145). Das wird bekräftigt durch einige PET-Studien, die festgestellt haben, dass geringe Aufnahmemengen von Flourodopa im Caudatus nucleus und Putamen im Zusammenhang stehen mit einer Störung der Wortflüssigkeit, Aufmerksamkeitsfunktion und des Arbeitsgedächtnisses. Dementsprechend besitzt die Dysfunktion des nigostrialen Dopaminsystems einen Einfluss auf die Kognition bei IPS Patienten und könnte somit durch Levodopa beeinflusst werden (232, 233). Jahanshahi et al. sehen die exekutive Dysfunktion als funktionale Konsequenz der hohen Frequenz der Stimulation von kortikalen Bereichen, die mit dem STN verbunden sind, bspw. der dorsolaterale prefrontale Kortex, der Teil exekutiver kognitiver Funktionen ist (234). Daniels et al. beschrieben ein charakteristisches Patientenprofil, dass das Risiko für eine kognitive Beeinträchtigung erhöht. Dieses Profil beinhaltet höheres Alter, eingeschränkte Aufmerksamkeit, höhere Dosen von dopaminergem Medikation, höhere Werte der UPDRS III Skala und verringertes Ansprechen auf Levodopamin präoperativ (235). All diese präoperativen Parameter deuten auf ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung und einen damit verbundenen natürlichen kognitiven Abbau hin und beschreiben folglich Patienten, die anfälliger für eine postoperative kognitive Beeinträchtigung sind (236). In einigen Studien wird Alter als prädominanter Risikofaktor für kognitive Veränderungen postoperativ beschrieben (235, 237), in diesem Patientenkollektiv hingegen konnte keine Korrelation zwischen Alter und MCI festgestellt werden. Das könnte durch die geringe Anzahl, 21 Probanden, in der Patientengruppe der Wacheingriffe erklärt werden. Die Altersverteilung bei 2 Patienten mit postoperativem MCI limitiert die statistische Aussagekraft. Ebenso könnte durch die kleine Stichprobe in der

Gruppe der STN-Implantation im Wacheingriff, der signifikante Zusammenhang zu der Narkoseform, sowie zu der Nebenerkrankung arterieller Hypertonie erklärt werden. Es bestehen gemäß der aktuellen Literatur keine Studien, die die kognitive Veränderung von IPS-Patienten im Kontext der zwei verschiedenen Narkoseformen beleuchten und daher bedarf diese signifikante Korrelation weiterer wissenschaftlicher Untersuchung.

Ein Ansatz, der die im Verhältnis zu Komplikationen anderer invasiver Verfahren in der Neurochirurgie geringen signifikanten Prädiktoren für die Komplikationen der THS in der Literatur, sowie in dieser Arbeit erklären könnte, wäre der in diesen Daten nicht miteingeschlossene Aspekt der Erfahrung des Operateurs, bzw. der Operationsteams. Doshi et al. stellten 2021 in ihrer retrospektiven Analyse über 20 Jahre von 519 Patienten, die ausschließlich von einem Operateur behandelt wurden, fest, dass parallel zur steigenden Erfahrung des Operateurs die Komplikationsrate signifikant abfiel (182). Auch Eskadar et al. konnten in amerikanischen Zentren mit größeren Anzahlen von Fällen und mit mehr Erfahrung der Operateure die signifikante Reduktion der Komplikationsinzidenz bei der THS beobachten (238). Sorar et al. erkannten einen direkten Zusammenhang zwischen chirurgischer Erfahrung und der Komplikationsrate (188). Leitlinien der *European Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery* empfehlen, dass ein Zentrum insgesamt mindestens 200 Operationen mit mindestens 20 Operationen im Jahr durchführen sollte, um ein geeignetes Lehrkrankenhaus für Stereotaxie darzustellen (239). Dieses Patientenkollektiv wurde von zwei sehr erfahrenen Chirurgen operiert, die seit einem Jahrzehnt über 200 THS-Operationen am Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführt haben. Hieraus könnte die im Verhältnis niedrige allgemeine Komplikationsrate der durchgeführten THS mit 5,5% dieser Arbeit erklärt werden. Durch mehr Erfahrung eines Teams kann die Eignung der Patienten hinsichtlich ihres Therapieerfolges der THS selektiver durchgeführt werden und die Operation präzise geplant und umgesetzt werden und dementsprechend treten weniger perioperative Komplikationen auf.

4.3 Einschränkung der Arbeit

Bei der Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit müssen mehrere Punkte erwähnt werden, die potenziell zur Einschränkung der Aussagekraft führen können. Zuerst sollte der retrospektive Charakter dieser Arbeit berücksichtigt werden, da die Datenerhebung über einen Zeitraum von 4 Jahre in gewisser Menge zu fehlenden erfassten Parametern

fürte. Um die Heterogenität der Patientengruppe zu verringern, wurden ausschließlich die 3 großen Indikationsdiagnosen für die THS (IPS, Dystonie, ET) beobachtet und analysiert. Daraus resultiert ein kleinerer Ausschnitt von 181 Patienten, aus den insgesamt mit einer THS versorgten Patienten des Universitätsklinikum Düsseldorf, was wiederum ein Erklärungsansatz für einige der Literatur widersprechende, statistisch signifikante, bzw. nicht-signifikante Ergebnisse sein könnte.

Hinzukommend wurde zwischen 2016 und 2020, die erste postoperative Kontrolle inklusive des *monopolar reviews* von innerhalb von 3 Monaten auf innerhalb der nächsten 6 Monate verschoben und daher konnte der Einfluss einer perioperativen Komplikation durch den Vergleich der präoperativen Charakteristika mit den postoperativen Charakteristika nicht aussagekräftig beurteilt werden. Deshalb fokussiert sich diese Arbeit ausnahmslos auf den Einfluss der präoperativen Daten auf die perioperativen Komplikationen. Zusätzlich wurde die präoperative Datenerfassung, sowie die Dokumentation der perioperativ aufgetretenen Komplikationen nicht durchgängig von dem gleichen neurochirurgischen, bzw. neurologischen Team durchgeführt und diagnostiziert, was sicherlich auch zu geringen individuellen Unterschieden geführt haben kann. Nachdem alle Daten aber in einem Zentrum erhoben worden sind, kann man von einem einheitlichen Qualitätsstandard ausgehen. Um die möglichen Prädiktoren der einzelnen Komplikationen aussagekräftiger zu identifizieren, benötigt es in der Zukunft eine prospektive Studie mit einer von Patientenselektion beginnenden generalisierten Datenerhebung, die keine lückenhafte Erfassung der Patientendaten zulässt.

4.4 Schlussfolgerung

Hiermit reihe ich diese Ergebnisse in den breiten Konsens der wissenschaftlichen Literatur zu den perioperativen Komplikationen der THS für Bewegungsstörungen wie IPS, ET und Dystonie ein. Die THS wird als sichere und reversible Therapieform für die drei oben genannten Krankheitsbilder angesehen, die jedoch wie jeder invasive Eingriff eine Reihe von Komplikationen mit sich bringen kann.

Grundsätzlich kann die Komplikationsrate dieses Patientenkollektivs im Vergleich zur aktuellen Literatur, als niedrig beschrieben werden. Beispielhaft das Auftreten der intrakraniellen Blutung mit 3,1% im Vergleich zur aktuellen Literatur mit 0,2-5,6% (138, 169, 170, 172). Ähnlich stellt sich die Infektion im Bereich des Stimulators mit 5,6% dar, die in der Literatur zwischen 5-6,6% (173, 192) beschrieben wird. Die Infektion der

Elektroden wird bis zu 12% (111, 193-196) eingestuft und liegt hier deutlich niedriger bei 1,9%. Die direkt postoperativen aufgetretenen neurologischen Komplikationen, Delir über das bis zu 40% sowie MCI bis zu 50% berichtet werden (205, 206, 229, 230), zeigen sich in diesem Patientenkollektiv auch deutlich niedriger mit 5% und 9,5%. Als einziger prozentualer Ausreißer dieses Patientenkollektivs im Vergleich zur Literatur könnte man das postoperative Hämatom im Bereich des Stimulators mit 5% beschreiben, welches von anderen Quellen grundsätzlich spärlich erwähnt wird und eher bei 1-2% liegt (141, 191).

Aufgrund dessen sind die Resultate dieser Arbeit im Einklang mit der allgemeinen Meinung der Literatur, indem sie andeuten, dass es keine universalen, aussagekräftigen und definitiven Prädiktoren für das Auftreten von Komplikationen bei dem Eingriff der THS gibt. Deshalb ist es eine weiterhin empfehlenswerte Therapieoption zur Verbesserung der Lebensqualität für Bewegungsstörungen und sollte mit genauer Patientenselektion und präziser operativer Durchführung an spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

5.Literaturverzeichnis

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002;14(2):223-36; discussion 2.
2. Dexter DT, Jenner P. Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free Radic Biol Med.* 2013;62:132-44.
3. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. Second of two parts. *N Engl J Med.* 1998;339(16):1130-43.
4. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology.* 2007;68(5):326-37.
5. Okubadejo NU, Bower JH, Rocca WA, Maraganore DM. Parkinson's disease in Africa: A systematic review of epidemiologic and genetic studies. *Mov Disord.* 2006;21(12):2150-6.
6. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Cross sectional prevalence survey of idiopathic Parkinson's disease and Parkinsonism in London. *BMJ.* 2000;321(7252):21-2.
7. Inzelberg R, Schechtman E, Paleacu D. Onset age of Parkinson disease. *Am J Med Genet.* 2002;111(4):459-60; author reply 61.
8. Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, Vanni P, Maggi S, Perissinotto E, et al. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology.* 2000;55(9):1358-63.
9. Nalls MA, Blauwendraat C, Vallerga CL, Heilbron K, Bandres-Ciga S, Chang D, et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol.* 2019;18(12):1091-102.
10. Sherer TB, Chowdhury S, Peabody K, Brooks DW. Overcoming obstacles in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27(13):1606-11.
11. Chinta SJ, Lieu CA, Demaria M, Laberge RM, Campisi J, Andersen JK. Environmental stress, ageing and glial cell senescence: a novel mechanistic link to Parkinson's disease? *J Intern Med.* 2013;273(5):429-36.
12. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol.* 2016;15(12):1257-72.
13. Gonzalez-Casacuberta I, Juarez-Flores DL, Moren C, Garrabou G. Bioenergetics and Autophagic Imbalance in Patients-Derived Cell Models of Parkinson Disease Supports Systemic Dysfunction in Neurodegeneration. *Front Neurosci.* 2019;13:894.
14. MacPhee G DS. Parkinson's Disease Gerontology RiC, editor2001.
15. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology.* 2009;72(21 Suppl 4):S1-136.
16. Burch D, Sheerin F. Parkinson's disease. *Lancet.* 2005;365(9459):622-7.
17. Braak H, Rub U, Braak E. [Neuroanatomy of Parkinson disease. Changes in the neuronal cytoskeleton of a few disease-susceptible types of neurons lead to progressive destruction of circumscribed areas in the limbic and motor systems]. *Nervenarzt.* 2000;71(6):459-69.
18. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5(6):525-35.
19. Greenamyre JT, Hastings TG. Biomedicine. Parkinson's--divergent causes, convergent mechanisms. *Science.* 2004;304(5674):1120-2.
20. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):197-211.

21. Frank C, Pari G, Rossiter JP. Approach to diagnosis of Parkinson disease. *Can Fam Physician*. 2006;52:862-8.
22. Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir J. Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(9):1008-13.
23. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2016;139 Suppl 1:318-24.
24. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet*. 2004;363(9423):1783-93.
25. Reich SG, Savitt JM. Parkinson's Disease. *Med Clin North Am*. 2019;103(2):337-50.
26. Jost WH. Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol*. 2003;250 Suppl 1:I28-30.
27. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2003;2(4):229-37.
28. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591-601.
29. Gazewood JD, Richards DR, Clebak K. Parkinson disease: an update. *Am Fam Physician*. 2013;87(4):267-73.
30. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2006;355(9):896-908.
31. Louis ED, Marder K, Cote L, Pullman S, Ford B, Wilder D, et al. Differences in the prevalence of essential tremor among elderly African Americans, whites, and Hispanics in northern Manhattan, NY. *Arch Neurol*. 1995;52(12):1201-5.
32. Deuschl G, Petersen I, Lorenz D, Christensen K. Tremor in the elderly: Essential and aging-related tremor. *Mov Disord*. 2015;30(10):1327-34.
33. Louis ED, Ottman R. Study of possible factors associated with age of onset in essential tremor. *Mov Disord*. 2006;21(11):1980-6.
34. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord*. 2010;25(5):534-41.
35. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47(5):466-70.
36. Louis ED, Agnew A, Gillman A, Gerbin M, Viner AS. Estimating annual rate of decline: prospective, longitudinal data on arm tremor severity in two groups of essential tremor cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(7):761-5.
37. Louis ED, Ford B, Frucht S, Barnes LF, M XT, Ottman R. Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: a community-based family study. *Ann Neurol*. 2001;49(6):761-9.
38. Louis ED, Ford B, Barnes LF. Clinical subtypes of essential tremor. *Arch Neurol*. 2000;57(8):1194-8.
39. Lorenz D, Frederiksen H, Moises H, Kopper F, Deuschl G, Christensen K. High concordance for essential tremor in monozygotic twins of old age. *Neurology*. 2004;62(2):208-11.
40. Abbruzzese G, Pigullo S, Di Maria E, Martinelli P, Barone P, Marchese R, et al. Clinical and genetic study of essential tremor in the Italian population. *Neurol Sci*. 2001;22(1):39-40.
41. Zesiewicz TA, Kuo SH. Essential tremor. *BMJ Clin Evid*. 2015;2015.

42. Louis ED. Environmental epidemiology of essential tremor. *Neuroepidemiology*. 2008;31(3):139-49.
43. Passamonti L, Cerasa A, Quattrone A. Neuroimaging of Essential Tremor: What is the Evidence for Cerebellar Involvement? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2012;2.
44. Quattrone A, Cerasa A, Messina D, Nicoletti G, Hagberg GE, Lemieux L, et al. Essential head tremor is associated with cerebellar vermis atrophy: a volumetric and voxel-based morphometry MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(9):1692-7.
45. Bares M, Husarova I, Lungu OV. Essential tremor, the cerebellum, and motor timing: towards integrating them into one complex entity. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2012;2.
46. Singer C, Sanchez-Ramos J, Weiner WJ. Gait abnormality in essential tremor. *Mov Disord*. 1994;9(2):193-6.
47. Babij R, Lee M, Cortes E, Vonsattel JP, Faust PL, Louis ED. Purkinje cell axonal anatomy: quantifying morphometric changes in essential tremor versus control brains. *Brain*. 2013;136(Pt 10):3051-61.
48. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain*. 2007;130(Pt 12):3297-307.
49. Brennan KC, Jurewicz EC, Ford B, Pullman SL, Louis ED. Is essential tremor predominantly a kinetic or a postural tremor? A clinical and electrophysiological study. *Mov Disord*. 2002;17(2):313-6.
50. Louis ED. Essential tremor. *Lancet Neurol*. 2005;4(2):100-10.
51. H. C. Diener, N. Putzki, P. Berlit, et al., 2008, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 4. Auflage, Thieme
52. Louis ED, Dogu O. Isolated head tremor: part of the clinical spectrum of essential tremor? Data from population-based and clinic-based case samples. *Mov Disord*. 2009;24(15):2281-5.
53. Hopfner F, Erhart T, Knudsen K, Lorenz D, Schneider SA, Zeuner KE, et al. Testing for alcohol sensitivity of tremor amplitude in a large cohort with essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(8):848-51.
54. Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain Study G. Reported hearing impairment in essential tremor: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology*. 2007;29(3-4):213-7.
55. Applegate LM, Louis ED. Essential tremor: mild olfactory dysfunction in a cerebellar disorder. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005;11(6):399-402.
56. Puertas-Martin V, Villarejo-Galende A, Fernandez-Guinea S, Romero JP, Louis ED, Benito-Leon J. A Comparison Study of Cognitive and Neuropsychiatric Features of Essential Tremor and Parkinson's Disease. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2016;6:431.
57. Jankovic J. Essential tremor: a heterogenous disorder. *Mov Disord*. 2002;17(4):638-44.
58. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord*. 1998;13 Suppl 3:2-23.
59. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord*. 2018;33(1):75-87.
60. Hedera P, Cibulcik F, Davis TL. Pharmacotherapy of essential tremor. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2013;5:43-55.
61. Koller WC, Vetere-Overfield B. Acute and chronic effects of propranolol and primidone in essential tremor. *Neurology*. 1989;39(12):1587-8.

62. Connor GS. A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor. *Neurology*. 2002;59(1):132-4.
63. Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2012;27(14):1789-96.
64. Muller J, Kiechl S, Wenning GK, Seppi K, Willeit J, Gasperi A, et al. The prevalence of primary dystonia in the general community. *Neurology*. 2002;59(6):941-3.
65. Albanese A, Di Giovanni M, Lalli S. Dystonia: diagnosis and management. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):5-17.
66. McNaught KS, Kapustin A, Jackson T, Jengelley TA, Jnobaptiste R, Shashidharan P, et al. Brainstem pathology in DYT1 primary torsion dystonia. *Ann Neurol*. 2004;56(4):540-7.
67. Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain*. 1998;121 (Pt 7):1195-212.
68. Wichmann T. Pathophysiologic Basis of Movement Disorders. *Prog Neurol Surg*. 2018;33:13-24.
69. Breakefield XO, Blood AJ, Li Y, Hallett M, Hanson PI, Standaert DG. The pathophysiological basis of dystonias. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(3):222-34.
70. Hallett M. Pathophysiology of dystonia. *J Neural Transm Suppl*. 2006(70):485-8.
71. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord*. 2013;28(7):863-73.
72. Thenganatt MA, Jankovic J. Treatment of dystonia. *Neurotherapeutics*. 2014;11(1):139-52.
73. Nygaard TG, Marsden CD, Fahn S. Dopa-responsive dystonia: long-term treatment response and prognosis. *Neurology*. 1991;41(2 (Pt 1)):174-81.
74. Burke RE, Fahn S, Marsden CD. Torsion dystonia: a double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. *Neurology*. 1986;36(2):160-4.
75. Greene PE, Fahn S. Baclofen in the treatment of idiopathic dystonia in children. *Mov Disord*. 1992;7(1):48-52.
76. Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, Comella C, Dubinsky R, Hallett M, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008;70(19):1699-706.
77. Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, Muller J, Kuhn AA, Schneider GH, et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(12):1029-38.
78. Albright AL, Ferson SS. Intraventricular baclofen for dystonia: techniques and outcomes. *Clinical article. J Neurosurg Pediatr*. 2009;3(1):11-4.
79. Hou JG, Ondo W, Jankovic J. Intrathecal baclofen for dystonia. *Mov Disord*. 2001;16(6):1201-2.
80. Gross RE, Lozano AM. Advances in neurostimulation for movement disorders. *Neurol Res*. 2000;22(3):247-58.
81. Hartmann CJ, Fliegen S, Groiss SJ, Wojtecki L, Schnitzler A. An update on best practice of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1756286419838096.
82. Rehncrona S, Johnels B, Widner H, Tornqvist AL, Hariz M, Sydow O. Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. *Mov Disord*. 2003;18(2):163-70.

83. Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, Simpson RK, Jr., Ondo WG, Tarsy D, et al. Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *J Neurosurg.* 2006;104(4):506-12.
84. Deuschl G, Bain P. Deep brain stimulation for tremor [correction of trauma]: patient selection and evaluation. *Mov Disord.* 2002;17 Suppl 3:S102-11.
85. Munhoz RP, Picillo M, Fox SH, Bruno V, Panisset M, Honey CR, et al. Eligibility Criteria for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease, Tremor, and Dystonia. *Can J Neurol Sci.* 2016;43(4):462-71.
86. Mohadjer M, Goerke H, Milios E, Etou A, Mundinger F. Long-term results of stereotaxy in the treatment of essential tremor. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1990;54-55:125-9.
87. Lakie M, Arblaster LA, Roberts RC, Varma TR. Effect of stereotactic thalamic lesion on essential tremor. *Lancet.* 1992;340(8813):206-7.
88. Koller W, Pahwa R, Busenbark K, Hubble J, Wilkinson S, Lang A, et al. High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Ann Neurol.* 1997;42(3):292-9.
89. Taha JM, Janszen MA, Favre J. Thalamic deep brain stimulation for the treatment of head, voice, and bilateral limb tremor. *J Neurosurg.* 1999;91(1):68-72.
90. Jankovic J. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol.* 2006;5(10):864-72.
91. Coubes P, Cif L, El Fertit H, Hemm S, Vayssiere N, Serrat S, et al. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. *J Neurosurg.* 2004;101(2):189-94.
92. Cersosimo MG, Raina GB, Piedimonte F, Antico J, Graff P, Micheli FE. Pallidal surgery for the treatment of primary generalized dystonia: long-term follow-up. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008;110(2):145-50.
93. Bronte-Stewart H, Taira T, Valldeoriola F, Merello M, Marks WJ, Jr., Albanese A, et al. Inclusion and exclusion criteria for DBS in dystonia. *Mov Disord.* 2011;26 Suppl 1:S5-16.
94. Kupsch A, Benecke R, Muller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med.* 2006;355(19):1978-90.
95. Kiss ZH, Doig-Beyaert K, Eliasziw M, Tsui J, Haffenden A, Suchowersky O, et al. The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain.* 2007;130(Pt 11):2879-86.
96. Pretto TE, Dalvi A, Kang UJ, Penn RD. A prospective blinded evaluation of deep brain stimulation for the treatment of secondary dystonia and primary torticollis syndromes. *J Neurosurg.* 2008;109(3):405-9.
97. Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg.* 1996;84(2):203-14.
98. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study G, Obeso JA, Olanow CW, Rodriguez-Oroz MC, Krack P, Kumar R, et al. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2001;345(13):956-63.
99. Almeida L, Deeb W, Spears C, Opri E, Molina R, Martinez-Ramirez D, et al. Current Practice and the Future of Deep Brain Stimulation Therapy in Parkinson's Disease. *Semin Neurol.* 2017;37(2):205-14.
100. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science.* 1990;249(4975):1436-8.

101. Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery*. 1994;35(6):1126-9; discussion 9-30.
102. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(22):2077-91.
103. Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, Mosch A, Hoffmann CF, Nijssen PC, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013;12(1):37-44.
104. Odekerken VJ, Boel JA, Schmand BA, de Haan RJ, Figee M, van den Munckhof P, et al. GPi vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease: Three-year follow-up. *Neurology*. 2016;86(8):755-61.
105. Ramirez-Zamora A, Ostrem JL. Globus Pallidus Interna or Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease: A Review. *JAMA Neurol*. 2018;75(3):367-72.
106. Gradinaru V, Mogri M, Thompson KR, Henderson JM, Deisseroth K. Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science*. 2009;324(5925):354-9.
107. Oswal A, Litvak V, Sauleau P, Brown P. Beta reactivity, prospective facilitation of executive processing, and its dependence on dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *J Neurosci*. 2012;32(29):9909-16.
108. Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Maddern GJ. Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *Mov Disord*. 2010;25(11):1550-9.
109. Hirai T, Jones EG. A new parcellation of the human thalamus on the basis of histochemical staining. *Brain Res Brain Res Rev*. 1989;14(1):1-34.
110. Lenz FA, Dostrovsky JO, Tasker RR, Yamashiro K, Kwan HC, Murphy JT. Single-unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group: somatosensory responses. *J Neurophysiol*. 1988;59(2):299-316.
111. Lee JY, Kondziolka D. Thalamic deep brain stimulation for management of essential tremor. *J Neurosurg*. 2005;103(3):400-3.
112. Velasco FC, Molina-Negro P, Bertrand C, Hardy J. Further definition of the subthalamic target for arrest of tremor. *J Neurosurg*. 1972;36(2):184-91.
113. Holslag JAH, Neef N, Beudel M, Drost G, Oterdoom DLM, Kremer NI, et al. Deep Brain Stimulation for Essential Tremor: A Comparison of Targets. *World Neurosurg*. 2018;110:e580-e4.
114. Velasco F, Jimenez F, Perez ML, Carrillo-Ruiz JD, Velasco AL, Ceballos J, et al. Electrical stimulation of the prelemniscal radiation in the treatment of Parkinson's disease: an old target revised with new techniques. *Neurosurgery*. 2001;49(2):293-306; discussion - 8.
115. Skogseid IM, Ramm-Petersen J, Volkmann J, Kerty E, Dietrichs E, Roste GK. Good long-term efficacy of pallidal stimulation in cervical dystonia: a prospective, observer-blinded study. *Eur J Neurol*. 2012;19(4):610-5.
116. Cao C, Pan Y, Li D, Zhan S, Zhang J, Sun B. Subthalamus deep brain stimulation for primary dystonia patients: a long-term follow-up study. *Mov Disord*. 2013;28(13):1877-82.
117. Deng ZD, Li DY, Zhang CC, Pan YX, Zhang J, Jin H, et al. Long-term follow-up of bilateral subthalamic deep brain stimulation for refractory tardive dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;41:58-65.

118. Kim JP, Chang WS, Park YS, Chang JW. Effects of relative low-frequency bilateral globus pallidus internus stimulation for treatment of cervical dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2012;90(1):30-6.
119. Lin S, Wu Y, Li H, Zhang C, Wang T, Pan Y, et al. Deep brain stimulation of the globus pallidus internus versus the subthalamic nucleus in isolated dystonia. *J Neurosurg.* 2019;132(3):721-32.
120. Schjerling L, Hjermand LE, Jespersen B, Madsen FF, Brennum J, Jensen SR, et al. A randomized double-blind crossover trial comparing subthalamic and pallidal deep brain stimulation for dystonia. *J Neurosurg.* 2013;119(6):1537-45.
121. Erickson KM, Cole DJ. Anesthetic considerations for awake craniotomy for epilepsy and functional neurosurgery. *Anesthesiol Clin.* 2012;30(2):241-68.
122. Blasberg F, Wojtecki L, Elben S, Sloty PJ, Vesper J, Schnitzler A, et al. Comparison of Awake vs. Asleep Surgery for Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. 2018.
123. Chen T, Mirzadeh Z, Ponce FA. "Asleep" Deep Brain Stimulation Surgery: A Critical Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2017;105:191-8.
124. Ho AL, Ali R, Connolly ID, Henderson JM, Dhall R, Stein SC, et al. Awake versus asleep deep brain stimulation for Parkinson's disease: a critical comparison and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(7):687-91.
125. Kochanski RB, Sani S. Awake versus Asleep Deep Brain Stimulation Surgery: Technical Considerations and Critical Review of the Literature. *Brain Sci.* 2018;8(1).
126. Senemmar F, Hartmann CJ, Sloty PJ, Vesper J, Schnitzler A, Groiss SJ. Asleep Surgery May Improve the Therapeutic Window for Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus. *Neuromodulation.* 2021;24(2):279-85.
127. Temel Y, Wilbrink P, Duits A, Boon P, Tromp S, Ackermans L, et al. Single electrode and multiple electrode guided electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *Neurosurgery.* 2007;61(5 Suppl 2):346-55; discussion 55-7.
128. Kinfe TM, Vesper J. The impact of multichannel microelectrode recording (MER) in deep brain stimulation of the basal ganglia. *Acta Neurochir Suppl.* 2013;117:27-33.
129. Hashimoto T. [Microrecording: a guide to stereotactic brain operations]. *No Shinkei Geka.* 2004;32(3):297-303.
130. Lozano AM, Hutchison WD. Microelectrode recordings in the pallidum. *Mov Disord.* 2002;17 Suppl 3:S150-4.
131. Vitek JL, Bakay RA, Hashimoto T, Kaneoke Y, Mewes K, Zhang JY, et al. Microelectrode-guided pallidotomy: technical approach and its application in medically intractable Parkinson's disease. *J Neurosurg.* 1998;88(6):1027-43.
132. Zhuang P, Li YJ. Characteristics of subthalamic neuronal activities in Parkinson's disease. *Sheng Li Xue Bao.* 2003;55(4):435-41.
133. Hamel W, Fietzek U, Morsnowski A, Schrader B, Herzog J, Weinert D, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: evaluation of active electrode contacts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(8):1036-46.
134. Merello M, Tenca E, Cerquetti D. Neuronal activity of the zona incerta in Parkinson's disease patients. *Mov Disord.* 2006;21(7):937-43.
135. Theodosopoulos PV, Marks WJ, Jr., Christine C, Starr PA. Locations of movement-related cells in the human subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003;18(7):791-8.
136. Morishita T, Foote KD, Burdick AP, Katayama Y, Yamamoto T, Frucht SJ, et al. Identification and management of deep brain stimulation intra- and postoperative urgencies and emergencies. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(3):153-62.

137. Pollak P, Krack P, Fraix V, Mendes A, Moro E, Chabardes S, et al. Intraoperative micro- and macrostimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002;17 Suppl 3:S155-61.
138. Binder DK, Rau GM, Starr PA. Risk factors for hemorrhage during microelectrode-guided deep brain stimulator implantation for movement disorders. *Neurosurgery.* 2005;56(4):722-32; discussion -32.
139. Panagos PD, Jauch EC, Broderick JP. Intracerebral hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am.* 2002;20(3):631-55.
140. Caceres JA, Goldstein JN. Intracranial hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am.* 2012;30(3):771-94.
141. White-Dzuro GA, Lake W, Neimat JS. Subpectoral Implantation of Internal Pulse Generators for Deep Brain Stimulation: Technical Note for Improved Cosmetic Outcomes. *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2017;13(4):529-34.
142. Sillay KA, Larson PS, Starr PA. Deep brain stimulator hardware-related infections: incidence and management in a large series. *Neurosurgery.* 2008;62(2):360-6; discussion 6-7.
143. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology.* 2005;65(8):1239-45.
144. Rothlind JC, York MK, Carlson K, Luo P, Marks WJ, Jr., Weaver FM, et al. Neuropsychological changes following deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease: comparisons of treatment at pallidal and subthalamic targets versus best medical therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(6):622-9.
145. Saint-Cyr JA, Trepanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain.* 2000;123 (Pt 10):2091-108.
146. Wang XQ, Zhuang HX, Zhang LX, Chen X, Niu CS, Zhao M. Nomogram for Predicting Postoperative Delirium After Deep Brain Stimulation Surgery for Parkinson's Disease. *World Neurosurg.* 2019;130:e551-e7.
147. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967;17(5):427-42.
148. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord.* 2004;19(9):1020-8.
149. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's D. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord.* 2003;18(7):738-50.
150. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord.* 2007;22(1):41-7.
151. de Lau LM, Schipper CM, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study. *Arch Neurol.* 2005;62(8):1265-9.
152. Brown GG, Rahill AA, Gorell JM, McDonald C, Brown SJ, Sillanpaa M, et al. Validity of the Dementia Rating Scale in assessing cognitive function in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1999;12(4):180-8.
153. Groiss SJ, Wojtecki L, Sudmeyer M, Schnitzler A. Deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord.* 2009;2(6):20-8.
154. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004;256(3):183-94.

155. Julayanont P, Tangwongchai S, Hemrungrojn S, Tunvirachaisakul C, Phanthumchinda K, Hongsawat J, et al. The Montreal Cognitive Assessment-Basic: A Screening Tool for Mild Cognitive Impairment in Illiterate and Low-Educated Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(12):2550-4.
156. Machado A, Rezai AR, Kopell BH, Gross RE, Sharan AD, Benabid AL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical technique and perioperative management. *Mov Disord.* 2006;21 Suppl 14:S247-58.
157. Vesper J, Mainzer B, Senemmar F, Schnitzler A, Groiss SJ, Slotty PJ. Anesthesia for deep brain stimulation system implantation: adapted protocol for awake and asleep surgery using microelectrode recordings. *Acta Neurochir (Wien).* 2022;164(4):1175-82.
158. Slotty PJ, Wille C, Kinfe TM, Vesper J. Continuous perioperative apomorphine in deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *Br J Neurosurg.* 2014;28(3):378-82.
159. Kluger BM, Foote KD, Jacobson CE, Okun MS. Lessons learned from a large single center cohort of patients referred for DBS management. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(4):236-9.
160. Montgomery EB, Jr. Microelectrode targeting of the subthalamic nucleus for deep brain stimulation surgery. *Mov Disord.* 2012;27(11):1387-91.
161. Krack P, Fraix V, Mendes A, Benabid AL, Pollak P. Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002;17 Suppl 3:S188-97.
162. Volkmann J, Herzog J, Kopper F, Deuschl G. Introduction to the programming of deep brain stimulators. *Mov Disord.* 2002;17 Suppl 3:S181-7.
163. Shapiro SS, & Wilk, M. B. An analysis of variance test for normality (complete samples)1965. 591-611 p.
164. Chernoff HL, E. L. The Use of Maximum Likelihood Estimates in χ^2 Tests for Goodness 1954. 579-86 p.
165. Jung SH. Stratified Fisher's exact test and its sample size calculation. *Biom J.* 2014;56(1):129-40.
166. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences: Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
167. Mann HBW, D. R. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other1947. 50-60 p.
168. Miller E. The signed-rank (Wilcoxon)test. *Lancet.* 1969;1(7590):371.
169. Park JH, Chung SJ, Lee CS, Jeon SR. Analysis of hemorrhagic risk factors during deep brain stimulation surgery for movement disorders: comparison of the circumferential paired and multiple electrode insertion methods. *Acta Neurochir (Wien).* 2011;153(8):1573-8.
170. Ben-Haim S, Asaad WF, Gale JT, Eskandar EN. Risk factors for hemorrhage during microelectrode-guided deep brain stimulation and the introduction of an improved microelectrode design. *Neurosurgery.* 2009;64(4):754-62; discussion 62-3.
171. Chan DT, Zhu XL, Yeung JH, Mok VC, Wong E, Lau C, et al. Complications of deep brain stimulation: a collective review. *Asian J Surg.* 2009;32(4):258-63.
172. Sansur CA, Frysinger RC, Pouratian N, Fu KM, Bittl M, Oskouian RJ, et al. Incidence of symptomatic hemorrhage after stereotactic electrode placement. *J Neurosurg.* 2007;107(5):998-1003.
173. Voges J, Waerzeggers Y, Maarouf M, Lehrke R, Koulousakis A, Lenartz D, et al. Deep-brain stimulation: long-term analysis of complications caused by hardware and surgery--experiences from a single centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(7):868-72.

174. Xiaowu H, Xiufeng J, Xiaoping Z, Bin H, Laixing W, Yiqun C, et al. Risks of intracranial hemorrhage in patients with Parkinson's disease receiving deep brain stimulation and ablation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(2):96-100.
175. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1998;339(16):1105-11.
176. Alterman RL, Sterio D, Beric A, Kelly PJ. Microelectrode recording during posteroventral pallidotomy: impact on target selection and complications. *Neurosurgery*. 1999;44(2):315-21; discussion 21-3.
177. Hariz MI, Fodstad H. Do microelectrode techniques increase accuracy or decrease risks in pallidotomy and deep brain stimulation? A critical review of the literature. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1999;72(2-4):157-69.
178. Palur RS, Berk C, Schulzer M, Honey CR. A metaanalysis comparing the results of pallidotomy performed using microelectrode recording or macroelectrode stimulation. *J Neurosurg*. 2002;96(6):1058-62.
179. Cui ZQ, Song HF, Zhang XF, Pan LS, Mao ZQ, Xu X, et al. Intracerebral Hemorrhage and Venous Infarction after Deep Brain Stimulation Lead Placement. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(18):2232-4.
180. Kimmelman J, Duckworth K, Ramsay T, Voss T, Ravina B, Emborg ME. Risk of surgical delivery to deep nuclei: a meta-analysis. *Mov Disord*. 2011;26(8):1415-21.
181. Tonge M, Ackermans L, Kocabicak E, van Kranen-Mastenbroek V, Kuijf M, Oosterloo M, et al. A detailed analysis of intracerebral hemorrhages in DBS surgeries. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;139:183-7.
182. Doshi PK, Rai N, Das D. Surgical and Hardware Complications of Deep Brain Stimulation-A Single Surgeon Experience of 519 Cases Over 20 Years. *Neuromodulation*. 2021.
183. Witt K, Granert O, Daniels C, Volkmann J, Falk D, van Eimeren T, et al. Relation of lead trajectory and electrode position to neuropsychological outcomes of subthalamic neurostimulation in Parkinson's disease: results from a randomized trial. *Brain*. 2013;136(Pt 7):2109-19.
184. Brodsky MA, Anderson S, Murchison C, Seier M, Wilhelm J, Vederman A, et al. Clinical outcomes of asleep vs awake deep brain stimulation for Parkinson disease. *Neurology*. 2017;89(19):1944-50.
185. Chen T, Mirzadeh Z, Chapple KM, Lambert M, Shill HA, Moguel-Cobos G, et al. Clinical outcomes following awake and asleep deep brain stimulation for Parkinson disease. *J Neurosurg*. 2018;130(1):109-20.
186. Yang C, Qiu Y, Wang J, Wu Y, Hu X, Wu X. Intracranial hemorrhage risk factors of deep brain stimulation for Parkinson's disease: a 2-year follow-up study. *J Int Med Res*. 2020;48(5):300060519856747.
187. Wakim AA, Mattar JB, Lambert M, Ponce FA. Perioperative complications of deep brain stimulation among patients with advanced age: a single-institution retrospective analysis. *J Neurosurg*. 2021:1-8.
188. Sorar M, Hanalioglu S, Kocer B, Eser MT, Comoglu SS, Kertmen H. Experience Reduces Surgical and Hardware-Related Complications of Deep Brain Stimulation Surgery: A Single-Center Study of 181 Patients Operated in Six Years. *Parkinsons Dis*. 2018;2018:3056018.
189. Gorgulho A, De Salles AA, Frighetto L, Behnke E. Incidence of hemorrhage associated with electrophysiological studies performed using macroelectrodes and microelectrodes in functional neurosurgery. *J Neurosurg*. 2005;102(5):888-96.

190. Voges J, Hilker R, Botzel K, Kiening KL, Kloss M, Kupsch A, et al. Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. *Mov Disord*. 2007;22(10):1486-9.
191. Ramayya AG, Abdullah KG, Mallela AN, Pierce JT, Thawani J, Petrov D, et al. Thirty-Day Readmission Rates Following Deep Brain Stimulation Surgery. *Neurosurgery*. 2017;81(2):259-67.
192. Piacentino M, Pilleri M, Bartolomei L. Hardware-related infections after deep brain stimulation surgery: review of incidence, severity and management in 212 single-center procedures in the first year after implantation. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153(12):2337-41.
193. Beric A, Kelly PJ, Rezai A, Sterio D, Mogilner A, Zonenshayn M, et al. Complications of deep brain stimulation surgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2001;77(1-4):73-8.
194. Blomstedt P, Hariz MI. Hardware-related complications of deep brain stimulation: a ten year experience. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005;147(10):1061-4; discussion 4.
195. Oh MY, Abosch A, Kim SH, Lang AE, Lozano AM. Long-term hardware-related complications of deep brain stimulation. *Neurosurgery*. 2002;50(6):1268-74; discussion 74-6.
196. Kondziolka D, Whiting D, Germanwala A, Oh M. Hardware-related complications after placement of thalamic deep brain stimulator systems. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2002;79(3-4):228-33.
197. Bhatia S, Zhang K, Oh M, Angle C, Whiting D. Infections and hardware salvage after deep brain stimulation surgery: a single-center study and review of the literature. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2010;88(3):147-55.
198. Abode-Iyamah KO, Chiang HY, Woodroffe RW, Park B, Jareczek FJ, Nagahama Y, et al. Deep brain stimulation hardware-related infections: 10-year experience at a single institution. *J Neurosurg*. 2018:1-10.
199. Falowski SM, Ooi YC, Bakay RA. Long-Term Evaluation of Changes in Operative Technique and Hardware-Related Complications With Deep Brain Stimulation. *Neuromodulation*. 2015;18(8):670-7.
200. Miller JP, Acar F, Burchiel KJ. Significant reduction in stereotactic and functional neurosurgical hardware infection after local neomycin/polymyxin application. *J Neurosurg*. 2009;110(2):247-50.
201. Temel Y, Ackermans L, Celik H, Spincemaille GH, van der Linden C, Walenkamp GH, et al. Management of hardware infections following deep brain stimulation. *Acta Neurochir (Wien)*. 2004;146(4):355-61; discussion 61.
202. Ardouin C, Pillon B, Peiffer E, Bejjani P, Limousin P, Damier P, et al. Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. *Ann Neurol*. 1999;46(2):217-23.
203. Pillon B, Ardouin C, Damier P, Krack P, Houeto JL, Klinger H, et al. Neuropsychological changes between "off" and "on" STN or GPi stimulation in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000;55(3):411-8.
204. Scelzo E, Beghi E, Rosa M, Angrisano S, Antonini A, Bagella C, et al. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: A multicentric, long-term, observational pilot study. *J Neurol Sci*. 2019;405:116411.
205. Carlson JD, Neumiller JJ, Swain LD, Mark J, McLeod P, Hirschauer J. Postoperative delirium in Parkinson's disease patients following deep brain stimulation surgery. *J Clin Neurosci*. 2014;21(7):1192-5.

206. Tanaka M, Tani N, Maruo T, Oshino S, Hosomi K, Saitoh Y, et al. Risk Factors for Postoperative Delirium After Deep Brain Stimulation Surgery for Parkinson Disease. *World Neurosurg.* 2018;114:e518-e23.
207. Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Troster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2006;5(7):578-88.
208. Volkmann J, Daniels C, Witt K. Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2010;6(9):487-98.
209. Abboud H, Genc G, Saad S, Thompson N, Oravivattanakul S, Alsallom F, et al. Factors Associated With Postoperative Confusion and Prolonged Hospital Stay Following Deep Brain Stimulation Surgery for Parkinson Disease. *Neurosurgery.* 2020;86(4):524-9.
210. Oe S, Togawa D, Yamato Y, Hasegawa T, Yoshida G, Kobayashi S, et al. Preoperative Age and Prognostic Nutritional Index Are Useful Factors for Evaluating Postoperative Delirium Among Patients With Adult Spinal Deformity. *Spine (Phila Pa 1976).* 2019;44(7):472-8.
211. Morshed RA, Young JS, Safaee M, Sankaran S, Berger MS, McDermott MW, et al. Delirium Risk Factors and Associated Outcomes in a Neurosurgical Cohort: A Case-Control Study. *World Neurosurg.* 2019;126:e930-e6.
212. Pinho C, Cruz S, Santos A, Abelha FJ. Postoperative delirium: age and low functional reserve as independent risk factors. *J Clin Anesth.* 2016;33:507-13.
213. Goodman RR, Kim B, McClelland S, 3rd, Senatus PB, Winfield LM, Pullman SL, et al. Operative techniques and morbidity with subthalamic nucleus deep brain stimulation in 100 consecutive patients with advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(1):12-7.
214. Voon V, Kubu C, Krack P, Houeto JL, Troster AI. Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Mov Disord.* 2006;21 Suppl 14:S305-27.
215. Hu X, Jiang X, Zhou X, Liang J, Wang L, Cao Y, et al. Avoidance and management of surgical and hardware-related complications of deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2010;88(5):296-303.
216. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord.* 2006;21 Suppl 14:S290-304.
217. Fenoy AJ, Simpson RK, Jr. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. *J Neurosurg.* 2014;120(1):132-9.
218. Gologorsky Y, Ben-Haim S, Moshier EL, Godbold J, Tagliati M, Weisz D, et al. Transgressing the ventricular wall during subthalamic deep brain stimulation surgery for Parkinson disease increases the risk of adverse neurological sequelae. *Neurosurgery.* 2011;69(2):294-9; discussion 9-300.
219. Radziunas A, Deltuva VP, Tamasauskas A, Gleizniene R, Pranckeviciene A, Surkiene D, et al. Neuropsychiatric complications and neuroimaging characteristics after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *Brain Imaging Behav.* 2020;14(1):62-71.
220. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Jr., et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA.* 2004;291(14):1753-62.
221. Lat I, McMillian W, Taylor S, Janzen JM, Papadopoulos S, Korth L, et al. The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients. *Crit Care Med.* 2009;37(6):1898-905.

222. Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, Shintani AK, Speroff T, Stiles RA, et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 2004;32(4):955-62.
223. Lopez OL. Mild cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis)*. 2013;19(2 Dementia):411-24.
224. Prestia A, Caroli A, van der Flier WM, Ossenkoppele R, Van Berckel B, Barkhof F, et al. Prediction of dementia in MCI patients based on core diagnostic markers for Alzheimer disease. *Neurology*. 2013;80(11):1048-56.
225. Contarino MF, Daniele A, Sibilia AH, Romito LM, Bentivoglio AR, Gainotti G, et al. Cognitive outcome 5 years after bilateral chronic stimulation of subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(3):248-52.
226. Temel Y, Kessels A, Tan S, Topdag A, Boon P, Visser-Vandewalle V. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12(5):265-72.
227. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013;368(7):610-22.
228. Schuepbach WM, Chastan N, Welter ML, Houeto JL, Mesnage V, Bonnet AM, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(12):1640-4.
229. Gruber D, Calmbach L, Kuhn AA, Krause P, Kopp UA, Schneider GH, et al. Longterm outcome of cognition, affective state, and quality of life following subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2019;126(3):309-18.
230. Williams AE, Arzola GM, Strutt AM, Simpson R, Jankovic J, York MK. Cognitive outcome and reliable change indices two years following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(5):321-7.
231. Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, Krack P, Fraix V, Klinger H, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(6):834-9.
232. Rinne JO, Portin R, Ruottinen H, Nurmi E, Bergman J, Haaparanta M, et al. Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson disease: [18F]fluorodopa positron emission tomographic study. *Arch Neurol*. 2000;57(4):470-5.
233. van Beilen M, Leenders KL. Putamen FDOPA uptake and its relationship to cognitive functioning in PD. *J Neurol Sci*. 2006;248(1-2):68-71.
234. Jahanshahi M, Ardouin CM, Brown RG, Rothwell JC, Obeso J, Albanese A, et al. The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain*. 2000;123 (Pt 6):1142-54.
235. Daniels C, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, Krause M, Tronnier V, et al. Risk factors for executive dysfunction after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25(11):1583-9.
236. Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain*. 2010;133(Pt 6):1755-62.
237. Smeding HM, Speelman JD, Huizenga HM, Schuurman PR, Schmand B. Predictors of cognitive and psychosocial outcome after STN DBS in Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(7):754-60.
238. Eskandar EN, Flaherty A, Cosgrove GR, Shinobu LA, Barker FG, 2nd. Surgery for Parkinson disease in the United States, 1996 to 2000: practice patterns, short-term outcomes, and hospital charges in a nationwide sample. *J Neurosurg*. 2003;99(5):863-71.

239. Krauss JK, Broggi B, Reulen HJ, Trojanowski T, Lazorthes Y, Essn, et al. Training chart in movement disorders surgery added competence: as approved by the ESSFN and UEMS Section of Neurosurgery (March 2009). *Acta Neurochir (Wien)*. 2009;151(11):1505-9.