

Aus der Klinik für Neurologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Kommissarischer Direktor: PD Dr. med. Michael Gliem

Intraoperative Nutzung somatosensibel evozierter Potenziale bei der
Tiefen Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus unter
Intubationsnarkose

Dissertation

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

vorgelegt von
Sibel Büyük
2025

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Christian Hartmann

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Philipp Slotty

In dankbarer Widmung an all jene, die mich unterstützt haben.

I. Zusammenfassung

Die Parkinson-Krankheit ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung weltweit. Bei fortgeschrittenem Verlauf stellt die Tiefe Hirnstimulation eine etablierte und effektive Therapieoption zur Behandlung motorischer Wirkfluktuationen oder bei therapierefraktärem Tremor dar. Der Erfolg der Tiefen Hirnstimulation hängt dabei entscheidend von der präzisen Platzierung der Elektroden im Nucleus subthalamicus ab.

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Durchführbarkeit der intraoperativen Nutzung somatosensibel evozierter Potenziale zur funktionellen Lokalisierung des Nucleus subthalamicus während der Tiefen Hirnstimulation unter Intubationsnarkose. In einer prospektiven, interventionellen Machbarkeitsstudie wurden hierzu 11 Patienten mit Parkinson-Krankheit eingeschlossen. Während der Operation wurden somatosensibel evozierte Potenziale nach Stimulation des Nervus medianus über kombinierte MikroMakro-Elektroden, die intraoperativ zur Mikroelektrodenableitung und Teststimulation genutzt wurden, in verschiedenen anatomischen Positionen im oder nahe dem Nucleus subthalamicus abgeleitet. Die Ergebnisse zeigten, dass die Ableitungen technisch durchführbar und reproduzierbar waren. Es konnten jedoch keine regionalen Unterschiede zwischen den Amplituden der ermittelten somatosensibel evozierten Potenziale festgestellt werden. Die Studie bestätigt somit die prinzipielle Durchführbarkeit der Methode, liefert jedoch keinen Nachweis für eine differenzierende Lokalisierung des Nucleus subthalamicus mittels somatosensibel evozierter Potenziale. Mögliche Einschränkungen der Aussagekraft ergeben sich aus mehreren intraoperativ bedingten Faktoren, darunter die begrenzte Anzahl an Mittelungen, Störfaktoren in der Umgebung sowie methodische Herausforderungen bei der Wahl der Referenzelektrode.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass somatosensibel evozierte Potenziale zwar intraoperativ unter Intubationsnarkose zuverlässig abgeleitet werden können, sich unter den gegebenen Bedingungen jedoch nicht zur exakten funktionellen Lokalisierung des Nucleus subthalamicus eignen.

II. Summary

Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disorder worldwide. In advanced stages, deep brain stimulation represents an established and effective therapeutic option for the treatment of motor fluctuations or medication-refractory tremor. The success of deep brain stimulation critically depends on the precise placement of the electrodes within the subthalamic nucleus.

The aim of this study was to investigate the feasibility of intraoperative use of somatosensory evoked potentials for the functional localization of the subthalamic nucleus during deep brain stimulation under general anesthesia with intubation. In a prospective, interventional feasibility study, 11 patients with Parkinson's disease were included. During surgery, somatosensory evoked potentials were recorded after stimulation of the median nerve using combined micro-macro electrodes, which were intraoperatively used for microelectrode recordings and test stimulation. Recordings were performed at various anatomical positions within or near the subthalamic nucleus.

The results demonstrated that the recordings were technically feasible and reproducible. However, no regional differences in the amplitudes of the recorded somatosensory evoked potentials could be identified. The study thus confirms the general feasibility of the method but does not provide evidence for a differential localization of the subthalamic nucleus based on somatosensory evoked potentials. Several intraoperative factors may have limited the interpretability of the findings, including a restricted number of averages, environmental noise, and methodological challenges in regards to the reference method.

In summary, while somatosensory evoked potentials can be reliably recorded intraoperatively under general anesthesia with intubation, they do not appear to be suitable for precise functional localization of the subthalamic nucleus under the given conditions.

Abkürzungsverzeichnis

-3,0 mm	3,0 mm superior vom Zielpunkt
-1,5 mm	1,5 mm superior vom Zielpunkt
0,0 mm	auf Höhe des berechneten Zielpunktes
+1,5 mm	1,5 mm inferior vom Zielpunkt
AC	Commissura anterior
ÄT	Äquivalenztyp
cCT	Kraniale Computertomographie
cMRT	Kraniale Magnetresonanztomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiographie
EMG	Elektromyographie
FDR	<i>False Discovery Rate</i>
FLAIR	<i>Fluid-attenuated inversion recovery</i>
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GPI	Globus pallidus internus
GPe	Globus pallidus externus
HF-THS	Hochfrequenz-Tiefe Hirnstimulation
HR	Hypokinetisch-rigide
iMRT	Intraoperative Magnetresonanztomographie
KSTK	kortiko-striato-thalamo-kortikal
LEDD	<i>Levodopa Equivalent Daily Dose</i>
LL-SSEP	<i>Long-latency SSEP</i>
MCP	<i>Mid-commissural point</i>
MER	<i>Microelectrode recording</i>
MSA	Multisystematrophie
N	Negativ (Polarität der evozierten Potenziale)
PK	Parkinson-Krankheit
SL-SSEP	<i>Short-latency SSEP</i>
SMS	Skillings-Mack-Statistik

SN	Substantia nigra
SNC	Substantia nigra pars compacta
SNr	Substantia nigra pars reticulata
SSEP	Somatosensibel evoziertes Potenzial
STN	Nucleus subthalamicus
STN-THS	Tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus
SWI	<i>susceptibility-weighted imaging</i>
TD	Tremor-dominant
THS	Tiefe Hirnstimulation
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
P	Positiv (Polarität der evozierten Potenziale)
PC	Commissura posterior
QQ-Diagramm	Quantil-Quantil-Diagramm
VIM	Nucleus ventralis intermedius thalami
VPL	Nucleus ventralis posterolateralis thalami
VPM	Nucleus ventralis posteromedialis thalami

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Parkinson-Krankheit.....	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Pathogenese.....	1
1.1.3	Basalganglien und kortiko-striato-thalamo-kortikales Netzwerk	3
1.1.4	Klinisches Bild.....	6
1.1.5	Therapie.....	6
1.2	Tiefe Hirnstimulation.....	7
1.2.1	Historische Entwicklung.....	7
1.2.2	Wirkmechanismus	9
1.3	Intraoperative Verfahren zur Zielpunktkontrolle	10
1.4	Somatosensibel evozierte Potenziale.....	12
1.4.1	Anatomische Grundlagen.....	13
1.4.2	Elektrophysiologischer Hintergrund	14
1.4.3	Der Einfluss der Anästhesie	16
1.5	Ziel der Arbeit	17
2	Material und Methoden.....	18
2.1	Ethikvotum.....	18
2.2	Patientengruppe	18
2.3	Intraoperative Ableitungen während der Tiefen Hirnstimulation	20
2.3.1	Ablauf der Tiefen Hirnstimulation	20
2.3.2	Intraoperative Messungen der somatosensibel evozierten Potenziale	25
2.4	Statistische Methoden.....	29
3	Ergebnisse	32
3.1	Deskriptive Ergebnisse	32
3.2	Überprüfung der Normalverteilungsannahme	37
3.3	Skillings-Mack-Test.....	39
3.4	Zusammenfassung der Resultate.....	42

4	Diskussion.....	43
4.1	Vergleich mit der Literatur.....	43
4.2	Der Einfluss der Referenzmethode.....	48
4.2.1	Monopolare Ableitmethode.....	48
4.2.2	Bipolare Ableitmethode.....	50
4.3	Ursprung des N18/20-Potenzials und Eignung zur Zielpunktlokalisierung.....	51
4.4	Limitationen und Optimierungsmöglichkeiten.....	52
4.5	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	56
5	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	57
6	Anhang.....	76
6.1	Abbildungsverzeichnis.....	76
6.2	Tabellenverzeichnis.....	77

1 Einleitung

1.1 Parkinson-Krankheit

1.1.1 Epidemiologie

Neurologische Erkrankungen sind mittlerweile die weltweit führende Ursache für Beeinträchtigungen der Lebensqualität. Hierbei stellt die Parkinson-Krankheit (PK) die am schnellsten wachsende neurologische Störung und die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung weltweit dar (Ben-Shlomo et al., 2024; Dorsey et al., 2018; Kulcsarova et al., 2024). Die jährliche Inzidenz liegt zwischen 5 und mehr als 35 neuen Fällen pro 100.000 Menschen, je nach Demographie der untersuchten Populationen. Die Prävalenz liegt bei etwa 0,3 %, steigt jedoch mit dem Alter stark an und erreicht über 3 % bei den über 80-Jährigen. Bis 2030 wird sich aufgrund des demographischen Wandels die Zahl der Erkrankten voraussichtlich verdoppeln (Poewe et al., 2017). Zudem zeigt sich, dass die PK Männer häufiger betrifft als Frauen (Bloem et al., 2021; Tanner & Ostrem, 2024). Umweltfaktoren wie Pestizide und Gehirnverletzungen erhöhen dabei das Risiko, während Rauchen und Koffein schützend wirken können (Poewe et al., 2017).

1.1.2 Pathogenese

Die PK ist eine chronisch-progrediente neurodegenerative Erkrankung, die vor allem durch den Untergang dopaminergener Neurone in der Substantia nigra pars compacta (SNc) gekennzeichnet ist. Der daraus entstehende Dopaminmangel im Striatum verursacht Störungen im kortiko-striato-thalamo-kortikalen (KSTK) Netzwerk (Morris et al., 2024).

Lewy-Körper oder Lewy-Neuriten gelten als charakteristisches Kennzeichen der PK sowie anderer Synucleinopathien, wie z.B. der Multisystematrophie (MSA) oder der Demenz mit Lewy-Körpern. Hierbei handelt es sich um intraneuronale Einschlüsse, die Aggregationen des Proteins Alpha-Synuclein enthalten (Goedert

et al., 2017; Gomez-Benito et al., 2020; Mehra et al., 2019; Wakabayashi et al., 2013; Xu & Pu, 2016).

Unter physiologischen Bedingungen kommt Alpha-Synuclein vor allem in präsynaptischen Endigungen vor. Dort spielt es eine Rolle bei der Regulation des Vesikeltransports und der Freisetzung von Neurotransmittern, insbesondere von Dopamin (Lashuel et al., 2013). Darüber hinaus wurde Alpha-Synuclein auch in Mitochondrien und im Zellkern nachgewiesen. In Mitochondrien beeinflusst es die Funktion der Atmungskette und trägt zur Regulation des oxidativen Stresses bei. Im Zellkern kann Alpha-Synuclein durch Interaktion mit Desoxyribonukleinsäure (DNA) und Histonen die Genexpression modulieren, beispielsweise durch Beeinflussung der Transkriptionsfaktoren (Villar-Pique et al., 2016; Wales et al., 2013). Normalerweise befindet sich Alpha-Synuclein in einem dynamischen Gleichgewicht zwischen unstrukturierten Monomeren und strukturell stabileren Tetrameren (Cookson, 2005; Gomez-Benito et al., 2020; Lashuel et al., 2013). Dabei weisen die Monomere eine höhere Neigung zur Aggregation auf. Verschiedene Faktoren wie genetische Veränderungen, oxidativer Stress oder Störungen der zellulären Abbausysteme können dieses Gleichgewicht zugunsten der Monomere verschieben. In der Folge steigt die Konzentration der Monomere, wodurch die Entstehung pathologischer Aggregationen begünstigt wird (Cookson, 2005; Gomez-Benito et al., 2020; Nuber et al., 2018). Die daraus entstehenden Oligomere gelten als zytotoxisch. Sie stören die synaptische Funktion, führen zur Aktivierung von Mikrogliazellen und belasten die Mitochondrien (Marogianni et al., 2020; Morris et al., 2024). Dadurch verursachen sie auch den Untergang der dopaminergen Neurone in der SNc, was zu einem Dopaminmangel im Striatum führt. Dieser Dopaminmangel beeinflusst die Funktion des KSTK Netzwerks, das maßgeblich an der Bewegungssteuerung beteiligt ist (Gomez-Benito et al., 2020; Xu & Pu, 2016). Eine detailliertere Darstellung dieses Netzwerks folgt in Abschnitt 1.1.3.

Die Aggregation von Alpha-Synuclein führt nicht nur zu einer Schädigung einzelner Nervenzellen, sondern scheint sich im Verlauf der PK auch systematisch im Nervensystem auszubreiten. Die Braak-Hypothese beschreibt dieses Fortschreiten der Pathologie und erklärt, warum nicht-motorische Symptome wie Hyposmie, Obstipation oder Schlafstörungen oft Jahre vor den motorischen Beschwerden auftreten (Braak et al., 2003; Morris et al., 2024). Ihr

zufolge beginnt die PK möglicherweise nicht im Gehirn, sondern im enterischen Nervensystem oder im olfaktorischen System (Bulbus olfactorius). Von dort aus breitet sich die Pathologie in das zentrale Nervensystem aus, wobei sie im Verlauf mehrere spezifische Hirnregionen erreicht. Dabei zeigt Alpha-Synuclein ein prion-ähnliches Verhalten, indem es von erkrankten Nervenzellen freigesetzt und von benachbarten Zellen wieder aufgenommen werden kann (Wales et al., 2013). Dieser Transfer kann auf verschiedenen Wegen erfolgen, u.a. durch endozytotische Aufnahme oder über direkte Zell-Zell-Kontakte.

1.1.3 Basalganglien und kortiko-striato-thalamo-kortikales Netzwerk

Die Basalganglien bilden ein Netzwerk subkortikaler Kerngebiete, das gemeinsam mit Thalamus und Kortex ein Netzwerk bildet. Das KSTK Netzwerk lässt sich in mehrere funktionelle Schleifen unterteilen, die in enger Wechselwirkung miteinander stehen. Dazu gehören eine motorische Schleife für die Steuerung von Bewegungen, eine assoziative Schleife für kognitive Prozesse sowie eine limbische Schleife für emotionale Funktionen. Fehlfunktionen der motorischen Schleife führen beispielsweise zu Bewegungsstörungen wie der PK, Dystonien oder der Chorea Huntington. Störungen in den assoziativen und limbischen Schleifen werden unter anderem mit Zwangsstörungen, dem Tourette-Syndrom oder Depressionen in Verbindung gebracht (DeLong & Wichmann, 2010).

Einen grundlegenden Überblick über den Ablauf des KSTK Netzwerks bietet das Basalganglienmodell am Beispiel der motorischen Schleife. Auf die weiterführenden pathophysiologischen Mechanismen der PK sowie deren Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der Tiefen Hirnstimulation (THS) wird in Abschnitt 1.2.2 näher eingegangen. Bestandteile der Basalganglien sind das Striatum (bestehend aus Nucleus caudatus und Putamen), der Globus pallidus internus (GPi) und externus (GPe), der Nucleus subthalamicus (STN) sowie die Substantia nigra (SN), die in eine pars compacta (SNc) und eine pars reticulata (SNr) unterteilt ist (Burbaud et al., 2022; Lanciego et al., 2012). Diese Strukturen sind über inhibitorische (GABAerge, Gamma-Aminobuttersäure) und exzitatorische (glutamaterge) Verbindungen zu einem Netzwerk organisiert. Innerhalb dieses Netzwerks lassen sich drei funktionelle Wege unterscheiden

(Fazi & Fleisher, 2018). Eine vereinfachte Darstellung des KSTK Netzwerks findet sich in Abb. 1.

Der sogenannte direkte Weg wirkt bewegungsfördernd, indem er hemmende Neurone aus dem Striatum direkt auf den GPi und die SNr projiziert. Diese Projektionen sind inhibitorisch (GABAerg) und reduzieren die Aktivität von GPi und SNr. Da diese Strukturen normalerweise den Thalamus hemmen, führt ihre Inhibition zu einer Disinhibition des Thalamus, was folglich den motorischen Kortex aktiviert (DeLong & Wichmann, 2009; Rocha et al., 2023; Young et al., 2025).

Der indirekte Weg wirkt hingegen bewegungshemmend. Hier projizieren inhibitorische (GABAerge) Neurone aus dem Striatum zunächst auf den GPe, der normalerweise den STN hemmt. Durch die Inhibition des GPe wird dessen hemmender Einfluss auf den STN reduziert, wodurch der STN aktiver wird. Der aktive STN sendet exzitatorische (glutamaterge) Signale an den GPi und SNr. Dies verstärkt deren inhibitorische Wirkung auf den Thalamus. Dadurch wird die thalamische Aktivität stärker gehemmt und die Bewegungsinitiierung erschwert (DeLong & Wichmann, 2009; Rocha et al., 2023; Young et al., 2025).

Beim hyperdirekten Weg projizieren kortikale Neurone direkt und exzitatorisch auf den STN. Die Aktivierung des STN führt unmittelbar zur Stimulation des GPi und SNr und verstärkt deren hemmenden Einfluss auf den Thalamus (Milosevic et al., 2018; Rocha et al., 2023). Dadurch können Bewegungsentwürfe schnell unterdrückt werden, bevor sie in motorische Aktionen umgesetzt werden (Fazi & Fleisher, 2018; Rocha et al., 2023).

Das Zusammenspiel dieser drei Wege sorgt unter gesunden Bedingungen für ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Bewegungsfreisetzung und -hemmung. Eine zentrale modulierende Rolle kommt dabei dem Dopamin zu, das über die nigrostriatale Bahn von der SNc ins Striatum gelangt. Dort stimuliert es die Neurone des direkten Weges über D1-Rezeptoren und hemmt gleichzeitig die Aktivität des indirekten Weges über D2-Rezeptoren. Insgesamt wird dadurch die Ausführung von Bewegungen erleichtert (Roth & Ding, 2024; Young et al., 2025). Kommt es jedoch wie bei der PK zum Untergang dopaminerger Neurone in der SNc, gerät dieses Gleichgewicht aus dem Lot. Der direkte Weg weist eine verminderte Aktivität auf, während der indirekte und hyperdirekte Weg übermäßig aktiviert werden. Die Folge ist eine übermäßige Hemmung des Thalamus,

wodurch die kortikale Bewegungsinitiierung gestört ist (Gerfen & Surmeier, 2011; Rocha et al., 2023; Roth & Ding, 2024).

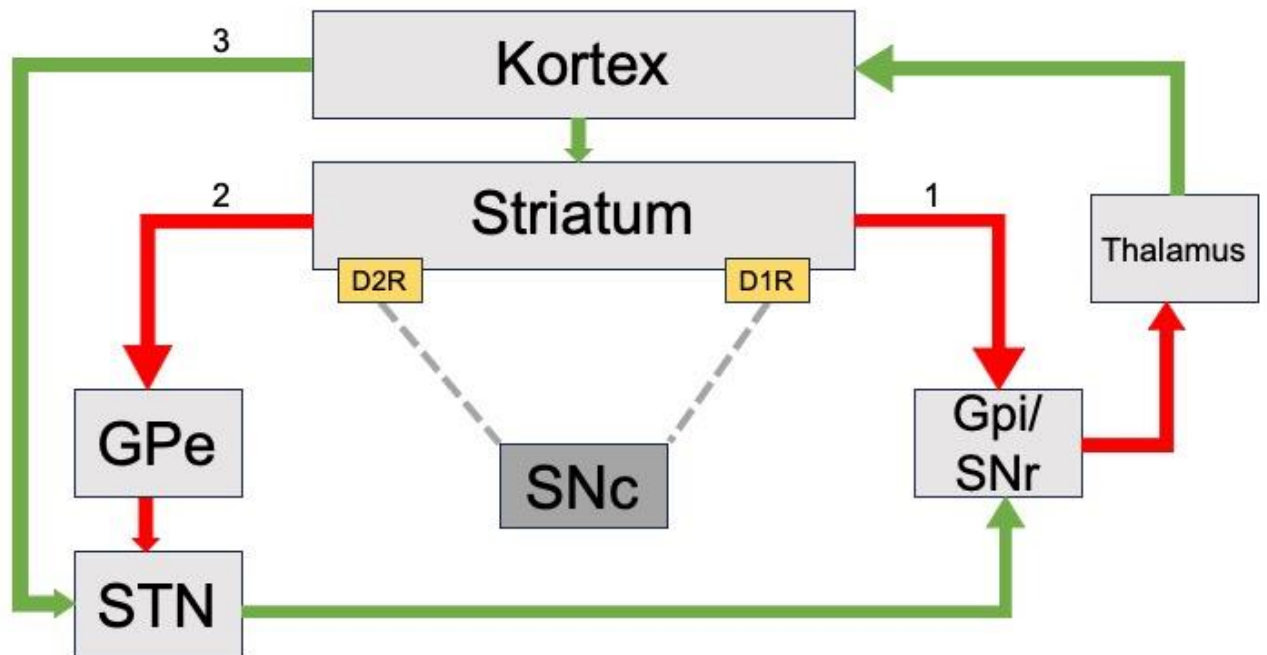


Abb.1: Vereinfachte Darstellung des KSTK Netzwerks am Beispiel der motorischen Schleife.

Es werden die drei motorischen Verschaltungswege (1-3) des KSTK Netzwerks sowie deren exzitatorische (grün) und inhibitorische (rot) Verbindungen dargestellt. Der direkte (1) Weg wirkt bewegungsfördernd, indem er den GPi hemmt, was den Thalamus aktiviert. Der indirekte (2) Weg wirkt bewegungshemmend, indem er über eine Hemmung des GPe den GPi stärker aktiviert und so den Thalamus inhibiert. Der hyperdirekte Weg (3) ermöglicht eine schnelle Bewegungshemmung durch die direkte Aktivierung des STN, was den GPi aktiviert und folglich den Thalamus hemmt. Dopamin aus der Snc moduliert diese Prozesse über D1- und D2-Rezeptoren im Striatum.

1.1.4 Klinisches Bild

Das Leitsymptom der PK ist die Bradykinese, die als eine Verlangsamung willkürlicher Bewegungen mit typischer Amplitudenabnahme (Hypokinese) bei repetitiven Aufgaben, wie z.B. Öffnen und Schließen der Faust, definiert ist. Typisch für die PK ist auch der Ruhetremor, der in völlig entspannten Extremitäten auftritt und eine typische Frequenz von 4 bis 6 Hz aufweist. Ein weiteres zentrales Symptom ist der Rigor. Er zeigt sich durch eine erhöhte Muskelspannung, die bei passiver Bewegung eines Gelenks spürbar wird. Im Gegensatz zur Spastik, bei der der Muskelwiderstand mit zunehmender Dehnungsgeschwindigkeit steigt, zeigt sich der Rigor durch eine konstante Tonuserhöhung, die unabhängig von der Geschwindigkeit der passiven Bewegung besteht und über die gesamte Dauer der Dehnung hinweg erhalten bleibt (Armstrong & Okun, 2020; Ghiglione et al., 2005; Jankovic, 2008; Sanger et al., 2003).

Die posturale Instabilität beschreibt eine Gleichgewichtsstörung, wodurch es Patienten schwerfällt, ihre Körperhaltung aufrechtzuerhalten oder zu ändern, beispielsweise beim Gehen oder Stehen. Dieses Symptom tritt meist im späteren Verlauf auf (Armstrong & Okun, 2020).

In der klinischen Praxis unterscheidet man, abhängig von der Ausprägung der Hauptsymptome, verschiedene Verlaufsformen der PK. Man spricht unter anderem von einer Tremor-dominanten (TD) und einer hypokinetisch-rigiden (HR) Verlaufsform. Diese Differenzierung kann prognostische Bedeutung haben. Im Vergleich zu TD Verläufen haben HR Formen eine schlechtere Prognose und weisen ein erhöhtes Risiko für eine demenzielle Entwicklung auf (Anang et al., 2014; Kann et al., 2020; Louis et al., 1999; Williams-Gray et al., 2007).

1.1.5 Therapie

Eine Heilung der PK ist bislang nicht möglich. Ziel der Behandlung ist daher die Linderung der Symptome, die Erhaltung der Lebensqualität und die Verzögerung funktioneller Einschränkungen (Armstrong & Okun, 2020). Die medikamentöse Therapie bildet dabei die Grundlage der Behandlung. Sie zielt darauf ab, den dopaminergen Mangel im Striatum auszugleichen. Hierfür stehen verschiedene Medikamentenklassen zur Verfügung. Zur standardisierten Quantifizierung der

dopaminergen Medikation wird die Gesamtmedikamentenbelastung häufig in Form der sogenannten Levodopa-Äquivalenz-Tagesdosis (*Levodopa Equivalent Daily Dose*, LEDD) angegeben, wobei Levodopa als Referenzsubstanz dient (Jost et al., 2023).

Trotz der Fortschritte in der Pharmakotherapie stößt die medikamentöse Behandlung im Verlauf der Erkrankung an ihre Grenzen. Motorische Fluktuationen und Dyskinesien stellen eine zunehmende Herausforderung dar (Chaudhuri et al., 2013). Insbesondere bei therapierefraktären motorischen Beschwerden im mittleren oder fortgeschrittenen Krankheitsstadium kann die THS als ergänzende Therapieoption in Betracht gezogen werden (Hayes, 2019).

1.2 Tiefe Hirnstimulation

Die THS stellt heute eine etablierte Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittener PK dar. Sie basiert auf der chronischen Applikation hochfrequenter elektrischer Impulse über implantierte Elektroden auf definierte Zielareale des Gehirns. Der Behandlungserfolg hängt maßgeblich von der präzisen Platzierung der Elektroden innerhalb dieser Zielstrukturen ab (Zhang et al., 2021).

1.2.1 Historische Entwicklung

Die THS wurde bereits in den 1950er-Jahren eingesetzt, damals allerdings vor allem zur Behandlung psychischer Erkrankungen und chronischer Schmerzsymptome. Bewegungsstörungen wurden in dieser Zeit hauptsächlich operativ durch ablativ Verfahren behandelt (Hariz & Blomstedt, 2022).

Ein Wendepunkt war die zufällige Entdeckung von Irving S. Cooper im Jahr 1952, als er versehentlich die Arteria choroidea anterior unterbrach, die u.a. die Basalganglien versorgt. Die daraufhin beobachtete spontane Besserung des Tremors und des Rigors ohne neurologische Ausfälle führte zur gezielten Ligatur der Arteria choroidea anterior als Behandlungsmethode. Da die Ergebnisse jedoch uneinheitlich blieben, entwickelte Cooper die Methode weiter. Er begann mit der stereotaktischen Injektion von Alkohol in das mediale Pallidum, um gezielte Läsionen zu erzeugen. Diese Technik verbesserte insbesondere die

Symptome Rigor und Akinese, während sich der Tremor nur teilweise besserte. Die Erkenntnis, dass die pallidalen Ausgangsverbindungen hauptsächlich in den ventrolateralen Thalamus projizieren, führte zur Weiterentwicklung der Thalamotomie, die sich vor allem bei Tremor als effektiv erwies. Auf der Suche nach einer sichereren, besser kontrollierbaren Technik entwickelte Cooper Anfang der 1960er-Jahre gemeinsam mit einem Ingenieur und einem Kryobiologen die erste kryochirurgische Sonde für den menschlichen Einsatz. Diese ermöglichte unter stereotaktischer Steuerung zunächst reversible Testläsionen durch moderate Kühlung. Zeigten sich dabei eine zuverlässige Linderung der Symptome ohne Nebenwirkungen, konnte anschließend eine permanente Läsion durch tiefe Kühlung mit Flüssigstickstoff erzeugt werden (Hartmann et al., 2019; Hornyak et al., 2001).

Mit der Einführung von Levodopa in den 1960er-Jahren trat die operative Behandlung zunächst in den Hintergrund. Erst etwa zwei Jahrzehnte später kam es zu einer erneuten Zunahme operativer Eingriffe, vor allem zur Behandlung von Wirkfluktuationen (*On/Off*-Phänomen) im Rahmen der medikamentösen Therapie. Dabei wurden zunächst wieder ablativ Verfahren wie die Pallidotomie angewendet, da sie positive Effekte auf motorische Fluktuationen und Dyskinesien zeigten (Hariz & Blomstedt, 2022).

Der Übergang zur modernen THS vollzog sich mit der Entwicklung implantierbarer Pulsgeneratoren, die technisch auf Herzschrittmachern basieren. Ursprünglich wurde diese Technologie in den 1960er-Jahren im Rahmen der Schmerztherapie adaptiert, als Neurochirurgen begannen, modifizierte Herzschrittmacher zur hochfrequenten Stimulation des Rückenmarks und später tiefer Hirnregionen einzusetzen (Gardner, 2013). Einen wesentlichen Durchbruch erzielten 1987 Alim Louis Benabid und Pierre Pollak in Frankreich. Anstelle einer Thalamotomie führten sie intraoperativ eine Stimulationselektrode in den Nucleus ventralis intermedius (VIM) des Thalamus ein und stimulierten mit 130 Hz. Darunter kam es zu einer deutlichen Reduktion des Tremors. Dies war die Geburtsstunde der modernen THS (Benabid et al., 1987; Hariz & Blomstedt, 2022).

In den 1990er-Jahren wurde die Technik auf weitere Zielstrukturen übertragen. 1993 führte Abdelhamid Benazzouz erstmals eine STN-THS im Tiermodell durch, die eine Besserung der Parkinson-Symptomatik zeigte. Noch im selben Jahr wurde die Methode erstmals beim Menschen angewandt (Benazzouz et al., 1993; Hariz & Blomstedt, 2022; Pollak et al., 1993).

In der Folgezeit etablierte sich der STN als bevorzugtes Zielgebiet, da sich unter seiner Stimulation nicht nur die motorischen Symptome verbesserten, sondern auch die Levodopa-Dosis deutlich reduziert werden konnte (Benabid et al., 2009).

1.2.2 Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus der THS ist komplex und bislang nicht abschließend geklärt. Im Verlauf ihrer Anwendungsgeschichte haben sich die zugrunde liegenden Erklärungsansätze stetig weiterentwickelt. In der frühen Phase der modernen THS wurde ihr therapeutischer Effekt mit ablativen Operationen verglichen, da beide Methoden zu einer ähnlichen klinischen Verbesserung führten (Benabid et al., 2009). Dabei handelt es sich bei der THS, im Gegensatz zu den ablativen Operationen, um einen reversiblen Eingriff (Hariz & Blomstedt, 2022).

Diese Hypothese einer „reversiblen Läsion“ wurde u.a. durch Beobachtungen gestützt, die während der Stimulation eine reduzierte neuronale Entladungsaktivität in der Zielregion nachweisen konnten (Grill et al., 2004; Herrington et al., 2016). Daraus wurde geschlossen, dass es im Rahmen der Hochfrequenz-THS (HF-THS) zu einer Inhibition der Zellkörper (Somata) innerhalb des stimulierten Basalkerns kommt. Dieser hemmende Effekt kann durch verschiedene Mechanismen erklärt werden. Dazu zählen die Aktivierung inhibitorischer afferenter Axone, die präsynaptische Hemmung exzitatorischer afferenter Synapsen und ein Depolarisationsblock der Somata, der durch die Übererregung und Blockade spannungsabhängiger Ionenkanäle entsteht (Herrington et al., 2016; Liu et al., 2008).

Im Gegensatz zu der Inhibition der Somata in der unmittelbaren Umgebung der Stimulationselektrode, werden die Axone und Dendriten durch die niedrigere Reizschwelle bevorzugt aktiviert. Die resultierende Exzitation äußert sich in der

Generierung regelmäßiger Aktionspotenziale. Diese regelmäßige Entladung wirkt funktionell wie eine Läsion, indem sie die pathologische Aktivität der Zielstruktur unterdrückt (Grill et al., 2004; Shea et al., 2025). Zugleich entsteht durch die gleichmäßige, hochfrequente neuronale Aktivität eine neue Art der Signalübertragung, welche einerseits pathologische Muster überlagert und andererseits die physiologische Informationsverarbeitung in Teilen wiederherstellen kann (Birdno & Grill, 2008; Herrington et al., 2016).

Zusätzlich wurde im Rahmen tierexperimenteller Studien auch neurochemische Wirkungen des STN-THS beschrieben. Dazu zählen modulierende Wirkungen auf die Neurotransmitter GABA und Glutamat sowie eine gesteigerte Dopaminfreisetzung im Striatum (Lee et al., 2017).

Ein weiterer zentraler Wirkmechanismus betrifft die rhythmische Entladungsaktivität von Neuronen, sogenannte Oszillationen. Im gesunden Gehirn interagieren verschiedene Frequenzbänder dynamisch (Fries, 2009; Herrington et al., 2016). Im Ruhezustand dominieren Beta-Band-Oszillationen (ca. 13–35 Hz), welche bei Bewegung abnehmen und durch höherfrequente Aktivitäten ersetzt werden (Herrington et al., 2016). Bei Parkinson-Patienten hingegen zeigen die Basalganglien, vor allem der STN und GPi, eine anhaltend erhöhte Beta-Oszillation (Kuhn et al., 2005). Diese pathologische Oszillation führt zu Symptomen wie Bradykinese und Rigor. HF-THS im STN unterbricht die pathologischen Oszillationen durch Desynchronisierung (P. L. Chen et al., 2022).

1.3 Intraoperative Verfahren zur Zielpunktkontrolle

Obwohl die THS standardmäßig in Lokalanästhesie durchgeführt wird, entscheiden sich immer mehr Patienten für eine Durchführung unter Intubationsnarkose. Die Gründe hierfür können unter anderem Stress- und Angstreaktionen oder eine schwere *Off*-Symptomatik sein, die eine wache Operation erschweren können (Blasberg et al., 2018). Aktuelle Studien belegen, dass die THS unter Intubationsnarkose hinsichtlich der Verbesserung motorischer Symptome und der Reduktion der benötigten Levodopa-Dosis

vergleichbare Ergebnisse zur konventionellen Wachoperation liefert (Chen et al., 2018; Chen et al., 2023; Lettieri et al., 2012; Sheshadri et al., 2017).

In Lokalanästhesie stehen intraoperativ verschiedene Methoden zur Zielpunktkontrolle zur Verfügung. Dazu zählen die Mikroelektrodenableitungen (*microelectrode recording*, MER) und die klinische Teststimulation mit direkter Rückmeldung durch die wachen Patienten (Frequin et al., 2020). Voraussetzung für die intraoperative Zielpunktkontrolle ist eine präzise präoperative Planung. Hierbei wird die individuelle Anatomie des Patienten anhand einer präoperativen kranialen Magnetresonanztomographie (cMRT) in ein stereotaktisches Koordinatensystem überführt. Dieses Verfahren kann entweder rahmenlos oder rahmenbasiert erfolgen. Bei der rahmenbasierten Planung wird ein stereotaktischer Rahmen verwendet und anschließend eine kraniale Computer-(cCT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt, die mit dem zuvor aufgenommenen Planungs-MRT fusioniert werden. Auf dieser Grundlage erfolgt die Zielpunktdefinition anhand atlasbasierter stereotaktischer Koordinaten (Hartmann et al., 2019). Der genaue Ablauf der THS wird in Abschnitt 2.3.1 erklärt. MERs beinhalten das Einführen mehrerer Mikroelektroden durch das Bohrloch in Richtung Zielpunkt und dienen der neurophysiologischen Lokalisierung und Abgrenzung des STN anhand typischer neuronaler Entladungsmuster (Vinke et al., 2022). Der Zielpunkt ist hierbei der dorsolaterale Abschnitt des STN, da dieser Bereich vorrangig motorische Funktionen steuert (Prasad & Wallen-Mackenzie, 2024). Diese Verfahren sind unter Intubationsnarkose nur eingeschränkt nutzbar. MERs reagieren empfindlich auf Anästhetika, die die neuronale Aktivität dämpfen und somit die Interpretation erschweren (Raz et al., 2010).

Klinische Teststimulationen sind unter Intubationsnarkose ebenfalls nur eingeschränkt durchführbar. Das Auftreten charakteristischer Nebenwirkungen, wie tonischer Kontraktionen infolge einer Stimulation der inneren Kapsel, kann jedoch Hinweise auf die Nähe zu benachbarten anatomischen Strukturen liefern (Hartmann et al., 2019; Nikolov et al., 2022).

Eine alternative Möglichkeit zur Zielpunktkontrolle unter Narkose ist die intraoperative Magnetresonanztomographie (iMRT). Mithilfe hochauflösender Sequenzen, wie T2-gewichteter oder Suszeptibilitätsgewichteter (SWI) Bildgebungen, kann eine direkte anatomische Zielplanung erfolgen (Chandran et

al., 2016). Zwar erlaubt die iMRT eine präzise Verortung der Elektrode im Verhältnis zu anatomischen Landmarken, sie liefert jedoch keine funktionellen Informationen in Echtzeit (Kochanski & Sani, 2018). Dahingegen können MERs hochauflösende funktionelle Informationen zur neuronalen Aktivität im Zielgebiet liefern (Fejeran et al., 2022; Kocabicak et al., 2019).

Vor dem Hintergrund gewinnen alternative elektrophysiologische Verfahren an Bedeutung, die auch unter Intubationsnarkose einsetzbar sind. Erste Studien berichten über die intraoperative Anwendung somatosensibel evozierter Potenziale (SSEPs) zur funktionellen Orientierung innerhalb der Basalganglien (Hanajima et al., 2004; Klostermann et al., 2003; Murata et al., 2003; Trenado et al., 2018). Grundlage hierfür ist die anatomische Nähe des Lemniscus medialis, dessen Aktivität durch SSEPs erfasst wird. Da er ventroposterior zum STN verläuft, ermöglicht seine Ableitung eine indirekte räumliche Orientierung zum STN (Krack et al., 2002).

1.4 Somatosensibel evozierte Potenziale

SSEPs sind eine elektrophysiologische Methode zur Untersuchung der Reizweiterleitung im Nervensystem. Sie beruhen auf messbaren elektrischen Antworten, die durch die Stimulation peripherer sensorischer oder gemischter Nerven ausgelöst und entlang des Hinterstrangsystems bis in das zentrale Nervensystem abgeleitet werden können. SSEPs eignen sich gut zur Beurteilung der Nervenleitgeschwindigkeit, der Funktion sensibler Bahnen, von Rückenmarkserkrankungen sowie Nervenschädigungen. Die Auslösung erfolgt typischerweise durch die elektrische Reizung des Nervus medianus für die obere Extremität. Die kortikale Antwort wird auf der Kopfhaut in Form der N20-Antwort aufgezeichnet (Baker & Widrich, 2025; Sun et al., 2023).

Klinisch finden SSEPs Anwendung sowohl in der Diagnostik als auch in der intraoperativen Überwachung. Sie sind hilfreich bei der Abklärung peripherer Nervenerkrankungen wie demyelinisierender Polyneuropathien, Radikulopathien, Plexopathien und Myelopathien. Auch bei zentralen Erkrankungen wie Multiple Sklerose und anderen neurodegenerativen

Erkrankungen leisten sie diagnostische Unterstützung (Muzyka & Estephan, 2019).

Im intraoperativen Monitoring, insbesondere bei Wirbelsäulenoperationen, Tumorresektionen und anderen neurochirurgischen Eingriffen, werden SSEPs eingesetzt, um frühzeitig Hinweise auf eine mögliche Schädigung des Hinterstrangsystems zu erkennen. Darüber hinaus werden sie zur Prognoseeinschätzung bei Patienten mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie eingesetzt (Toleikis et al., 2024).

1.4.1 Anatomische Grundlagen

Das somatosensorische System lässt sich in zwei funktionell unterschiedliche Bahnen unterteilen. Das Hinterstrang- bzw. Lemniscus-medialis-System vermittelt mechanische Reize sowie Propriozeption, während das spinothalamische System für Schmerz- und Temperaturempfindung zuständig ist (Calma et al., 2025). SSEPs, die durch elektrische Reizung peripherer Nerven ausgelöst und innerhalb einer Latenz von bis zu 100 ms erfasst werden, bilden selektiv die Aktivität des Hinterstrangsystems ab. Diese Selektivität beruht auf den Eigenschaften der beteiligten Nervenfasern. Das Hinterstrangsystem besteht überwiegend aus großen, myelinisierten Axonen mit niedriger Reizschwelle und schneller, gleichmäßiger Leitung. Im Gegensatz dazu ist das spinothalamische System von dünneren, langsamer leitenden Fasern geprägt, die eine höhere Reizschwelle aufweisen und daher nicht zur SSEP-Antwort beitragen (MacDonald et al., 2019).

Die afferente Signalweiterleitung beginnt mit den Neuronen erster Ordnung, deren Zellkörper im Spinalganglion liegen. Es handelt sich um pseudounipolare Neurone, deren Fortsatz sich in zwei Äste teilt. Der periphere Fortsatz dieser Neurone innerviert sensorische Rezeptoren in Haut, Muskeln und Sehnen wie Meissner- und Pacini-Körperchen oder freie Nervenendigungen. Das Axon dieser Neurone setzt sich als zentraler Fortsatz in das zentrale Nervensystem fort, bevor es proximal synaptisch endet. Die entstehenden Aktionspotenziale durchlaufen diesen gesamten Fortsatz kontinuierlich und passieren dabei den Zellkörper im Ganglion. Kollaterale Abzweigungen dieser Axone treten in das Rückenmark ein, wo sie mit Interneuronen verschalten, die an Reflexbögen und der Regulation

des Muskeltonus beteiligt sind (Cruccu et al., 2008; MacDonald et al., 2019; Toleikis et al., 2024).

Die aufsteigenden sensorischen Fasern aus den Beinen verlaufen im medial gelegenen Fasciculus gracilis, während Signale aus den Armen im lateral gelegenen Fasciculus cuneatus aufsteigen. Beide Bahnen enden in der Medulla oblongata, wo sie mit den Neuronen zweiter Ordnung in den Nuclei gracilis und cuneatus verschalten. Die Axone dieser Neurone kreuzen auf die Gegenseite und steigen im Lemniscus medialis weiter auf, bis sie im Nucleus ventralis posterolateralis (VPL) des Thalamus enden. Im Gegensatz dazu projizieren die afferenten Fasern aus dem Gesicht über den Lemniscus trigeminalis zum Nucleus ventralis posteromedialis (VPM). Im Thalamus erfolgt die Verschaltung mit Neuronen der dritten Ordnung, deren Axone über die Capsula interna zur primären somatosensorischen Hirnrinde im Gyrus postcentralis projizieren (Baker & Widrich, 2025; Banoub et al., 2003; Beiriger et al., 2022; Kivrak & Erzurumlu, 2013). Der primäre somatosensorische Kortex im Parietallappen weist eine strukturierte Repräsentation des Körpers auf, bekannt als Homunculus. Körperregionen mit besonders dichter sensorischer Innervation wie Gesicht, Lippen, Hände und Füße nehmen im Kortex überproportional viel Raum ein. Die Repräsentation des Genitalbereichs liegt am tiefsten Punkt in der Interhemisphärenspalte. Direkt darüber befinden sich die Areale für den Fuß sowie für weitere Anteile der unteren Extremität. Vom Scheitelpunkt der Hirnrinde aus setzt sich die Körperdarstellung in lateraler Richtung fort. Es folgen nacheinander Rumpf, Nacken, Schulter, Oberarm, Unterarm und Hand. Dabei liegen die Repräsentationen der proximalen Anteile der unteren Extremität eher medial, während die der distalen Anteile der oberen Extremität lateral lokalisiert sind. Die Darstellung des Gesichts mit Lippen, Zunge, Mund- und Rachenraum befindet sich ganz außen an der seitlichen Konvexität des Kortex (Toleikis et al., 2024).

1.4.2 Elektrophysiologischer Hintergrund

SSEPs sind elektrische Antworten auf die Reizung peripherer Nerven und lassen sich als Spannungsverlauf über die Zeit grafisch darstellen. Zur Beschreibung werden vor allem Amplitude und Latenz herangezogen. Die Amplitude entspricht

dem Spannungsunterschied zwischen dem maximal positiven und dem maximal negativen Ausschlag der Potenzialwelle und gibt Aufschluss über die Fähigkeit der Axone, elektrische Signale weiterzuleiten. Die Latenz beschreibt die Zeit vom Reizbeginn bis zum Erreichen des maximal positiven bzw. negativen Spannungswerts und lässt Rückschlüsse auf die Nervenleitgeschwindigkeit sowie auf mögliche Veränderungen der Myelinisierung zu. Verlängerte Latenzen deuten typischerweise auf eine verlangsamte Erregungsleitung hin, wie sie bei demyelinisierenden Prozessen auftreten kann. Eine reduzierte Amplitude hingegen spricht eher für axonale Schädigungen (Sun et al., 2023). Potenzialwellen können positiv oder negativ sein und werden entsprechend mit den Buchstaben P (positiv) und N (negativ) gekennzeichnet. Dabei werden negative Wellen üblicherweise als Ausschläge nach oben und positive als Ausschläge nach unten dargestellt. Eine typische Komponente ist beispielsweise die N20 infolge einer Stimulation des Nervus medianus, hierbei handelt es sich um eine negative Welle mit einer Latenz von etwa 20 ms (Banoub et al., 2003). SSEPs lassen sich in frühe (*short latency SSEP*, SL-SSEP) und späte (*long latency SSEP*, LL-SSEP) Antworten unterteilen. Dabei zählen SSEPs mit Latenzen bis zu ca. 40 ms zu den SL-SSEPs an, während längere Latenzzeiten den LL-SSEPs zugeordnet werden (Trenado et al., 2017).

Bei gesunden Personen lassen sich nach Stimulation des Nervus medianus charakteristische Potenziale mit festgelegten Latenzzeiten ableiten. Auf zervikaler Ebene tritt typischerweise das N13-Potenzial im Bereich des Rückenmarks auf. Kortikal lassen sich das N20- und P25-Potenzial über dem primären somatosensorischen Kortex nachweisen (Stöhr, 2005). Ein weiteres häufig beschriebenes Potenzial ist die N18-Antwort, die besonders im Bereich der Basalganglien messbar ist (Abdulbaki et al., 2024). Es wird vermutet, dass das N18-Potenzial das intrakranielle Korrelat zum kortikalen N20-Potenzial darstellen könnte (Pesenti et al., 2003). Daher wird in der Fachliteratur häufig die Bezeichnung N18/20 genutzt.

Neben diesen SL-SSEPs wurden in einigen Studien auch LL-SSEPs beschrieben. Ein Beispiel hierfür ist das P80-Potenzial, das intrakraniell nach Stimulation der Armnerven beobachtet wurde (Trenado et al., 2017). Die Amplituden der SSEPs sind in der Regel sehr gering und liegen typischerweise unter 10 μ V. Sie fallen damit deutlich schwächer aus als

Elektroenzephalographie (EEG)-Signale, die meist im zwei- bis dreistelligen Mikrovoltbereich liegen. Im Vergleich dazu erreichen Elektromyographie (EMG)- und Elektrokardiographie (EKG)-Signale sogar Werte im Milli- bzw. Voltbereich (Passmore et al., 2014). Daher sind zur Ableitung eine Signalverstärkung und Mittelung notwendig. Darüber hinaus lassen sich SSEPs in Nahfeld- und Fernfeldpotenziale unterteilen. Nahfeldpotenziale entstehen, wenn sich die aktive Elektrode in unmittelbarer Nähe zur bioelektrischen Quelle befindet. Typisch für diese Potenziale ist, dass sich Parameter wie Amplitude und Polarität deutlich verändern, sobald die Elektrode in kleinen Schritten über das aktive Areal verschoben wird. Nahfeldpotenziale sind somit ortsabhängig und weisen zudem meist höhere Amplituden auf. Am zuverlässigsten lassen sie sich daher mittels bipolarer Ableitung erfassen (Muzyka & Estephan, 2019; Stegeman et al., 1997). Im Gegensatz dazu entstehen Fernfeldpotenziale in größerer Entfernung zur bioelektrischen Quelle, etwa im Bereich von Hirnstamm oder Thalamus, und breiten sich über weite Areale aus. Ihre Amplitude ist dadurch nur gering ortsabhängig und in der Regel kleiner. Am zuverlässigsten lassen sie sich mit monopolarer Ableitung erfassen, da diese größere Abschnitte der sensorischen Bahn abbilden kann (Cruccu et al., 2008; Fustes et al., 2021; Muzyka & Estephan, 2019).

1.4.3 Der Einfluss der Anästhesie

Die Ableitung evozierter Potenziale unter Intubationsnarkose stellt eine besondere Herausforderung dar. Anästhetika entfalten ihre Wirkung vorwiegend an synaptischen Schnittstellen, wo sie hemmend auf die neuronale Signalübertragung wirken (Nitzschke et al., 2012; Sloan & Heyer, 2002). Daher sind besonders die Bereiche betroffen, die eine hohe Dichte synaptischer Verschaltungen aufweisen, wie die Großhirnrinde oder Basalganglien. Hierbei ist der stärkste anästhetische Effekt ab der zweiten neuronalen Verschaltung entlang des Hinterstrangsystems im Thalamus zu erwarten (Rabai et al., 2023). Für die intraoperative SSEP-Ableitung hat sich die totale intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol als besonders geeignet erwiesen (Nitzschke et al., 2012; Rabai et al., 2023). Volatile Anästhetika dagegen dämpfen die SSEP-Antworten deutlich stärker (Detsch et al., 1999). Im Vergleich zeigen Opioidanalgetika einen

geringeren Einfluss auf die SSEP-Amplituden. Generell sollte intraoperativ die niedrigstmögliche wirksame Anästhesiedosis verwendet und diese möglichst konstant gehalten werden, um Schwankungen in den SSEP-Messungen zu vermeiden (Banoub et al., 2003; Nitzschke et al., 2012).

1.5 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob sich während der THS-Operation unter Intubationsnarkose SL-SSEPs, insbesondere das N18/20-Potenzial, aus dem STN zuverlässig ableiten lassen und ob sie zur präzisen Lokalisation des Zielpunktes beitragen können.

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Die Arbeit wurde unter Berücksichtigung der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigte am 30.04.2018 unser Vorhaben (Studiennummer: 2018-13).

2.2 Patientengruppe

Die vorliegende Studie wurde als prospektive, interventionelle Machbarkeitsstudie konzipiert. In diese Studie wurden insgesamt elf Patienten mit PK eingeschlossen.

Die Patienten wurden vor der Teilnahme ausführlich über die Studie informiert, bevor sie ihre schriftliche Einverständniserklärung abgaben. Die Sammlung der Daten erfolgte im Zeitraum zwischen April 2019 und Dezember 2019.

Die untersuchte Patientengruppe umfasste neun männliche und zwei weibliche Patienten. Das Alter der Patienten lag zwischen 51 und 73 Jahren. Während der THS wurden bei sieben Patienten bilaterale und bei vier Patienten unilaterale SSEP-Ableitungen durchgeführt. In Tabelle 1 sind relevante klinische Merkmale der Patientengruppe zusammengefasst, darunter die jeweilige Verlaufsform der Erkrankung, die LEDD zum Zeitpunkt des Eingriffs sowie der Zeitpunkt zwischen der Diagnosestellung und der THS-Operation.

Nr.	Hemisphäre	Geschlecht	Alter (in Jahren)	Verlaufs- form	LEDD (mg)	Diagnose- zeitpunkt vor THS (in Jahren)
1	bilateral	M	60	TD	0	2
2	bilateral	M	55	TD	800	5
3	unilateral (links)	M	59	HR	1060	10
4	bilateral	M	59	HR	1370	11
5	bilateral	M	53	ÄT	697	5
6	unilateral (links)	M	60	ÄT	1194	4
7	unilateral (links)	M	73	TD	872,8	4
8	unilateral (rechts)	W	62	ÄT	1915	26
9	bilateral	W	56	ÄT	941	4
10	bilateral	M	51	ÄT	1710	4
11	bilateral	M	54	ÄT	900	4

Tabelle 1: **Übersicht der Patientendaten**

Die Tabelle zeigt demografische und klinische Merkmale der untersuchten Patientengruppe. Dargestellt sind die Hemisphären der THS (bilateral oder unilateral), das Geschlecht (M = männlich, W = weiblich), das Alter in Jahren, die Verlaufsform der Erkrankung (HR: hypokinetischer Typ, TD: tremordominanter Typ, ÄT: Äquivalenztyp), die LEDD (in mg) zum Zeitpunkt des Eingriffs sowie der Zeitpunkt zwischen Diagnosestellung und THS-Operation (in Jahren). Eine LEDD von 0 mg/d, wie bei Patient 1, ist auf relevante Nebenwirkungen oder eine Wirkungslosigkeit unter Medikation zurückzuführen.

2.3 Intraoperative Ableitungen während der Tiefen Hirnstimulation

Die Ableitungen der SSEPs wurden intraoperativ durchgeführt. Hierfür erfolgte die periphere Stimulation des Nervus medianus, während die Reizantworten intrakraniell im STN gemessen wurden. Die SSEP-Ableitungen wurden zeitlich im Anschluss an die standardmäßigen MERs durchgeführt.

Im Folgenden wird zunächst der operative Ablauf und anschließend die Durchführung der SSEP-Messungen beschrieben.

2.3.1 Ablauf der Tiefen Hirnstimulation

Die THS-Operation wurde in einem relativen *Off*-Zustand durchgeführt. Zur besseren Steuerung des motorischen Zustands wurden langwirksame Dopaminagonisten vorübergehend abgesetzt und durch Levodopa sowie kontinuierlich verabreichtes Apomorphin ersetzt. Levodopa wurde dabei mindestens 12 Stunden vor der Operation pausiert, während Apomorphin bis zum Einleiten des Eingriffs weitergegeben wurde (Hartmann et al., 2019; Slotty et al., 2014).

Zur präoperativen Zielpunktlokalisation wurde eine cMRT in den Sequenzen T1, T2 und FLAIR (*Fluid-attenuated inversion recovery*) zur Visualisierung der Zielstruktur durchgeführt (Blasberg et al., 2018; Nikolov et al., 2022). Am Tag der Operation wurde am Kopf des Patienten ein stereotaktischer Rahmen (Leksell Stereotaktisches System, Elekta AB, Stockholm, Schweden) angebracht (vgl. Abb. 2) und damit eine cCT durchgeführt, welche mit den präoperativen cMRT-Bildern in Form einer rigiden Transformation in einem gemeinsamen Koordinatensystem ausgerichtet und überlagert wurden. Nach diesem Registrierungsprozess, der mit der Elements *Software* (Brainlab, München, Deutschland) durchgeführt wurde, erfolgte die Planung des Zielpunktes anhand eines Atlas für stereotaktische Eingriffe (Schaltenbrand und Wahren) (Kruger et al., 2020; Schaltenbrand, 1977). Hierfür wurden zunächst die anterior Kommissur (AC), die posteriore Kommissur (PC) und die Sagittalebene identifiziert. Im Anschluss wurde der Mittelpunkt der Verbindungslinie zwischen AC und PC (*mid-commissural point*, MCP) bestimmt, der aus der Sagittalebene heraus als Ausgangspunkt für die stereotaktische Bestimmung des STN diente, welche gemäß Atlas 12 mm lateral, 2,3 mm posterior und 3 mm inferior des MCP verortet

ist (Blasberg et al., 2018). Unter Berücksichtigung der individuellen Anatomie jedes Patienten wurde der Zielpunkt bei Bedarf bildgestützt angepasst. Danach wurde ein geeignetes Trajekt identifiziert, das eine risikoarme Einführung der Elektroden von der Schädelkalotte bis zum Zielpunkt ermöglichte. Im Anschluss wurden die ermittelten Koordinaten des STN in mechanische Stellgrößen des stereotaktischen Rahmens, u.a. Einführtiefe, Arc- und Ring-Winkel, umgewandelt (Machado et al., 2006; Mirzadeh et al., 2014; Oxenford et al., 2022; Schaltenbrand, 1977). Der stereotaktische Rahmen definiert ein dreidimensionales Koordinatensystem (x-, y- und z-Achse). Die x-Achse beschreibt die laterale Ausdehnung, die y-Achse verläuft in anterior–posteriorer Richtung, und die z-Achse gibt die kraniokaudale Lage relativ zur AC-PC-Verbindungsebene an.

Nach dem Setzen eines Bohrlochs in die Schädelkalotte, wurden MikroMakro-Elektroden (Inomed Medizintechnik GmbH, Emmendingen, Deutschland) entlang des vordefinierten Trajektes in das Gehirn eingeführt und in Schritten von 1 mm in einem Bereich von 5 mm proximal des Zielpunktes bis 5 mm distal desselben vorgeschoben, während auf jeder dieser Höhen elektrophysiologische Messungen durchgeführt wurden. Dafür erfolgte eine Auswertung der MERs für jede der oben genannten Höhen. Über ein Führungsraster, die sogenannte *Ben-Gun*, wurden bis zu fünf MikroMakro-Elektroden gleichzeitig eingeführt (Bejjani et al., 2000; Benabid et al., 1996; Benazzouz et al., 2002; Limousin et al., 1998). Um die zentrale Elektrode herum sind vier weitere Elektroden angeordnet, die parallel dazu in anteriorer, medialer, lateraler und posteriorer Richtung ausgerichtet sind (vgl. Abb. 3). Ausgehend von dem zentralen Trajekt beträgt der Abstand zu den anderen Trajekten 2 mm (van den Munckhof et al., 2021). Somit können bis zu 5 MERs simultan durchgeführt werden (Kiefe & Vesper, 2013; Pollak et al., 2002). Eine vereinfachte Darstellung einer MikroMakro-Elektrode ist in Abb. 4 zu sehen.

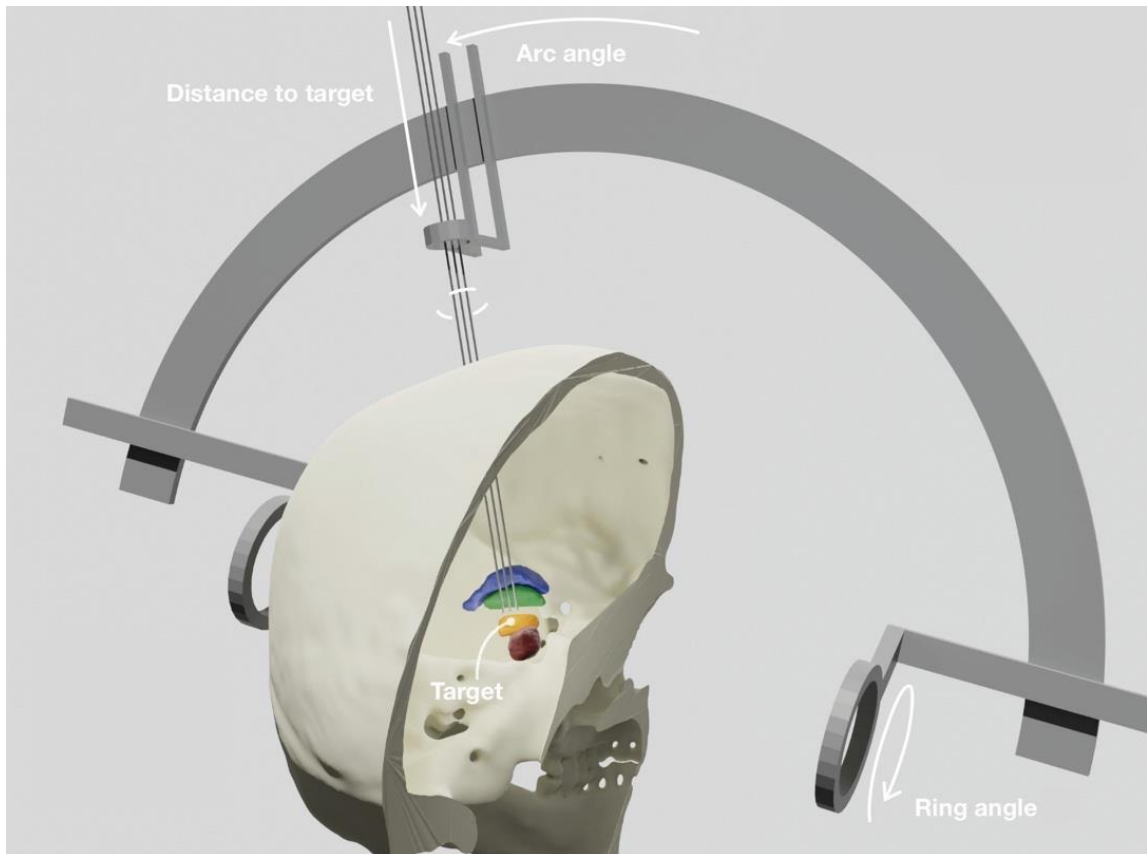


Abb. 2: **Schematische Abbildung der stereotaktischen Zielpunktlokalisierung im Rahmen der THS.**

Die Abbildung zeigt schematisch den Aufbau eines stereotaktischen Rahmens. Der gesamte Rahmen lässt sich entlang der y-Achse nach anterior oder posterior verschieben, sodass hierüber die y-Koordinate des Zielpunktes eingestellt werden kann. Am Rahmen ist der Basisring (nicht dargestellt) befestigt, der als stabile Referenzstruktur das bogenförmige Arc-System (bogenförmiges Halteapparat) trägt. Am Arc-System ist die *Ben-Gun* befestigt, anhand der die Einführtiefe in kraniokaudaler Richtung festgelegt wird.

Entlang des Arc-Systems ist eine mediolaterale Verschiebung möglich, über die die x-Koordinate eingestellt wird. Über das Arc-System lässt sich eine Rotation um die y-Achse einstellen, wodurch der mediolaterale Eintrittswinkel (*Arc angle*) zum Zielpunkt eingestellt wird.

Der Ring-Winkel erlaubt eine Rotation um die x-Achse, hierüber kann der Eintrittspunkt der Trajekte in den Schädel in der y-Achse moduliert werden. Dadurch wird der Eintrittswinkel des Trajekts in anterior-posteriorer Richtung definiert (*Ring angle*).

Die dritte Stellgröße ist die Einführtiefe, mit der die Trajekte in kraniokaudaler Richtung durch die *Ben-Gun* millimetergenau bis zur Zielstruktur (*Target*) vorgeschoben wird. Dadurch wird die z-Koordinate festgelegt.

Modifiziert nach (Oxenford et al., 2022), eLife, <https://doi.org/10.7554/eLife.72929> , Lizenz: CC BY 4.0.

Aufgrund anatomischer Hindernisse (z.B. Gefäße) wurden in einigen Fällen entsprechende Trajekte ausgeschlossen, um Komplikationen zu vermeiden (Bour et al., 2010; Temel et al., 2007). Während der MERs wurden auf bestimmte Entladungsmuster der Zellen geachtet, wobei sich der STN über ein charakteristisches Entladungsmuster identifizieren ließ, welches sich durch eine hohe und unregelmäßige Entladungsaktivität bei gleichzeitiger Zunahme der Hintergrundaktivität auszeichnet (Frequin et al., 2020; Sterio et al., 2002; Zeiler et al., 2013)

Eine günstige Zielposition, an der die Elektrode endgültig implantiert werden konnte, zeigte sich bei wachen Patienten durch eine niedrige Schwelle für wirksame Effekte und eine hohe Schwelle für Nebenwirkungen. Unter Intubationsnarkose war hingegen eine Testung der therapeutischen Schwelle nicht möglich, hier diente die Teststimulation ausschließlich zur Identifikation der lateralen Begrenzung des STN zur Capsula interna, wobei sich Nebenwirkungen wie tetanische Muskelkontraktionen bemerkbar machen konnten (Nikolov et al., 2022).

Die finale Platzierung der THS-Elektrode basierte sowohl auf präoperativen Planungen als auch auf intraoperativen Bildgebungen und elektrophysiologischen Messungen. Dabei wurde das Trajekt mit den beständigsten Entladungsmustern für den STN ausgewählt, sofern sich bei der Teststimulation keine frühen Nebenwirkungen zeigten (Izzo et al., 2024; Nikolov et al., 2022).

In dieser Arbeit wurden, mit Ausnahme eines Patienten, alle Operationen unter Intubationsnarkose durchgeführt. Hierbei wurde die Narkose zum Zeitpunkt der MERs bei guter Verträglichkeit auf bis zu 200 mg/h Propofol und bis zu 0,4 mg/h Remifentanyl reduziert (Blasberg et al., 2018).

Schließlich wurde entweder im selben Eingriff oder in einer zweiten Operation wenige Tage später der implantierbare Pulsgenerator unter Intubationsnarkose und meist infraklavikulär implantiert und über Extensionskabel mit den THS-Elektroden verbunden (Hartmann et al., 2019; Nikolov et al., 2022).

Für die intraoperativen Messungen wurde das ISIS MER System genutzt (Inomed Medical GmbH, Emmendingen, Deutschland).

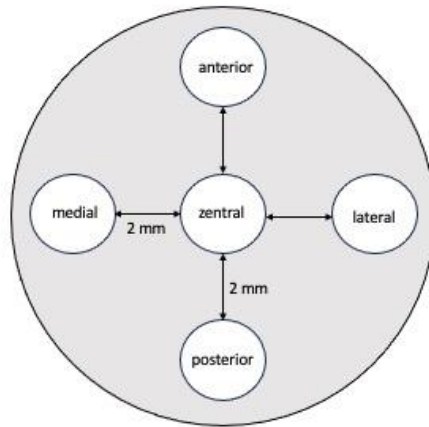


Abb. 3: **Schematische Darstellung der *Ben-Gun*-Konfiguration.**

Die Abbildung zeigt eine schematische Darstellung der *Ben-Gun*-Konfiguration aus der Vogelperspektive, benannt nach dem Neurochirurgen Alim-Louis Benabid. Dabei handelt es sich um ein präzises Führungsraster, das die simultane Einführung von bis zu fünf Elektroden entlang der z-Achse (kraniokaudal) ermöglicht. Die dargestellte Abbildung ist für die rechte Hemisphäre anwendbar (mediales Trajekt links, laterales Trajekt rechts). Bei Anwendung auf die linke Hemisphäre wäre die Anordnung von medialem und lateralem Trajekt entsprechend spiegelbildlich.



Abb. 4: **Vereinfachte Darstellung einer MikroMakro-Elektrode.**

Die Abbildung zeigt schematisch den Aufbau einer MikroMakro-Elektrode, die während der THS-Operation verwendet wurde. An der Spitze befindet sich die Mikroelektrode (schwarz), mit der MERs durchgeführt wurden. Die Makroelektrode (grau) befindet sich 1,5 mm superior davon und wurde für klinische Teststimulationen verwendet. In dieser Arbeit wurde die Makroelektrode zusätzlich zur Ableitung der SSEPs genutzt.

2.3.2 Intraoperative Messungen der somatosensibel evozierten Potenziale

Anschließend an die elektrophysiologischen Routinemessungen wurden in dieser Arbeit SL-SSEPs abgeleitet. Diese erfolgten über die Makro-Komponenten der MikroMakro-Elektroden. Die Stimulation erfolgte peripher über den Nervus medianus. Dafür wurden zwei Nadelelektroden am Handgelenk im Sinne einer bipolaren Anordnung angelegt, um gezielt den Nervus medianus und keine benachbarten Gewebe, zu stimulieren. Vor Beginn der Operation wurden Teststimulationen am Nervus medianus zur Bestimmung des motorischen Schwellenwertes durchgeführt, die wir anhand von sichtbaren Kontraktionen der Thenarmuskulatur bestimmten. Für die intraoperativen Messungen wurde die Stimulationsintensität leicht oberhalb der motorischen Schwelle gesetzt. Dadurch wurde sichergestellt, dass der Nervus medianus zuverlässig erregt wurde. Da es sich beim Nervus medianus um einen gemischten Nerv handelt, empfiehlt es sich, eine Stimulationsintensität zu wählen, die sowohl motorische als auch sensorische Fasern aktiviert, was typischerweise knapp über dem motorischen Schwellenwert erreicht wird. Diese Intensität entspricht in der Praxis meist einer reproduzierbaren sichtbaren Muskelzuckung der Thenarmuskulatur (Cruccu et al., 2008).

Intrakraniell erfolgten die Aufzeichnungen mit den Makro-Komponenten der MikroMakro-Elektroden. Die MikroMakro-Elektroden wurden dabei entsprechend der Struktur des *Ben-Guns* in bis zu fünf Trajekten gleichzeitig platziert (anterior, medial, zentral, lateral und posterior). Die Aufzeichnungen erfolgten, bezogen auf die Lage der Mikroelektroden, auf Höhe des berechneten Zielpunktes (0,0 mm) im STN sowie 1,5 mm superior (-1,5 mm) und 1,5 mm inferior (+1,5 mm) dieses Punktes. Da sich die Makro-Komponenten der MikroMakro-Elektroden 1,5 mm superior von den Mikro-Komponenten befinden (vgl. Abb. 4), lagen daher auch die Ableitorte der Makro-Komponenten jeweils 1,5 mm superior von den Ableitorten der Mikro-Komponenten. Daher wurden mit den Makro-Komponenten jeweils auf den Höhen 0,0 mm, -1,5 mm und -3,0 mm (3,0 mm superior vom Zielpunkt) gemessen.

Parallel zu den intraoperativen Ableitungen wurden auf der Kopfhaut SSEPs aufgezeichnet, um eine umfassendere Ableitung der kortikalen Aktivität zu

ermöglichen (Pickard & Skidmore, 2019; Ramantani et al., 2016). Hierzu kamen Korkenzieher-Elektroden zum Einsatz, die gemäß dem 10-20 EEG-System angebracht wurden (vgl. Abb. 5) (Klem, 1999). Demnach wurde Fz frontomedian und Cz zentral auf dem Vertex platziert. Oz wurde okzipital entlang der Mittellinie positioniert. Die Elektroden C3 und C4 lagen jeweils lateral von Cz entlang der Verbindungslinie zwischen den präaurikulären Punkten, wobei C3 auf der linken Hemisphäre und C4 auf der rechten Hemisphäre platziert wurden (Seeck et al., 2017). In dieser Studie wurden intraoperativ C3' und C4' als modifizierte Ableitungen nahe den klassischen Positionen C3 und C4 genutzt. Die Elektroden C3' und C4' lagen also etwa 2 cm hinter den C3/C4-Positionen und befanden sich somit über dem primär somatosensorischen Kortex der Handregion (Ali & Bithal, 2015).

Ergänzend wurde über dem zweiten Halswirbel die Elektrode Cs2 platziert, um Potenziale wie die N13-Komponente auf Rückenmarksebene zu erfassen (Singh et al., 2016). Oz diente als Erdelektrode und Fz diente als Referenzelektrode (Beniczky & Schomer, 2020; Djuric et al., 1992; Seeck et al., 2017). Die Anordnung der Elektroden gemäß dem 10-20 EEG-System wird in Abb. 5 dargestellt.

Für das intraoperative Neuromonitoring wurde die NeuroExplorer Software 2019 (Version 7.0.1.0) des ISIS IOM Systems (ISIS IOM XPERT plus) verwendet.

Die SSEPs wurden mit einer Stimulationsfrequenz von 0,3 Hz aufgezeichnet und 20-mal zur Mittelung wiederholt. Die Stimulation erfolgte kontinuierlich und bipolar über Elektroden am Handgelenk, wobei die Anode distal und die Kathode proximal zur Reizung des Nervus medianus platziert wurden. Es wurde eine positive rechteckige Pulsform angewendet. Die Stimulationsintensität in mA wurde individuell bestimmt und leicht oberhalb der motorischen Schwelle gewählt. Für die Stimulation wurde der ISIS Neurostimulator verwendet. Jede Messepoche dauerte 300 ms und die Abtastrate (*sampling rate*) betrug 2000 Hz. Abb. 6 zeigt beispielhaft über die Makroelektroden abgeleitete SSEPs nach Stimulation des Nervus medianus. Die rote Linie kennzeichnet jeweils das N18/20-Potenzial.

Beim Aufzeichnen der SSEP-Signale mit der NeuroExplorer Software wurde ein Hochpassfilter von 0,5 Hz angewendet. Der Hochpassfilter reduziert also Signale

mit einer Frequenz von 0,5 Hz auf 70,7 % seiner ursprünglichen Stärke, was einer Dämpfung von etwa 3 dB entspricht (Burgess, 2019). Oberhalb dieser Grenzfrequenz werden die Frequenzen weniger stark gedämpft und nahezu vollständig durchgelassen, während Frequenzen unterhalb von 0,5 Hz zunehmend stärker gedämpft werden. Dieser Filterschritt dient der Entfernung der unerwünschten niederfrequenten Artefakte und ermöglicht eine präzisere Identifizierung der relevanten Komponenten (Luck, 2014).

Die Aufzeichnungen über die Makro-Elektroden wurden gespeichert und statistisch weiterverarbeitet.

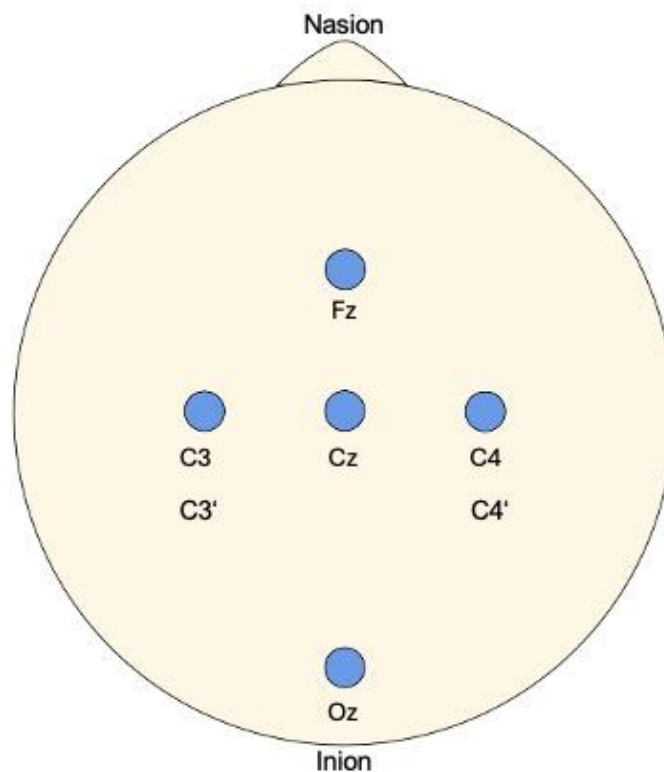


Abb. 5: **Schematische Darstellung der Elektroden-Anordnung gemäß dem 10-20 EEG-System.**

Diese vereinfachte Darstellung zeigt die Platzierung der Elektroden gemäß dem internationalen 10-20 EEG-System. Dargestellt sind Fz als Referenzelektrode und Oz als Erdelektrode. Cz liegt zentral auf dem Vertex und C3 und C4 liegen jeweils lateral davon. C3' und C4' befinden sich jeweils 2 cm posterior von C3 und C4.

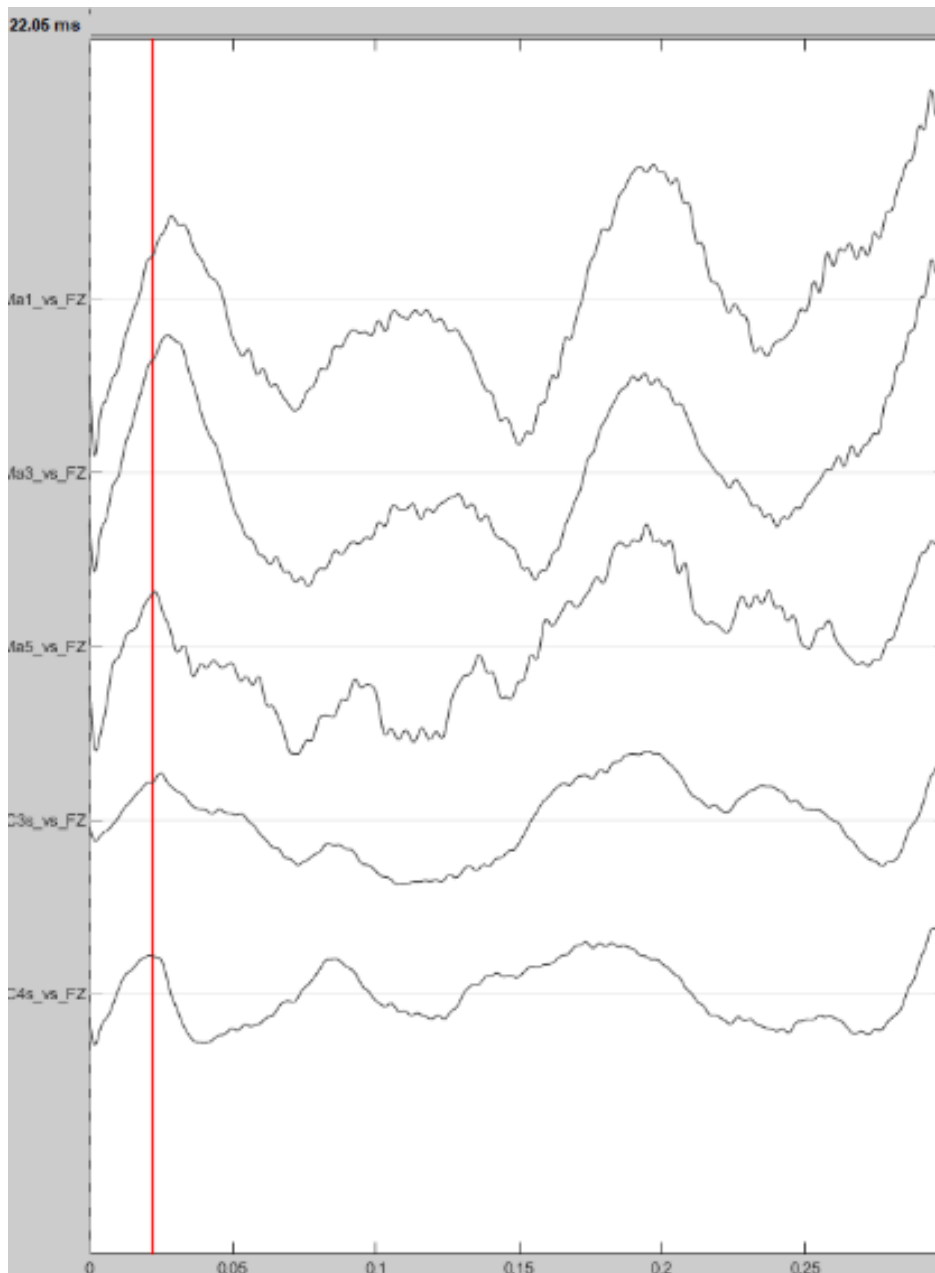


Abb. 6: **SSEP-Ableitungen über die Makro-Elektroden.**

Dargestellt sind SSEP-Signale, die im STN über die Makroelektroden (Ma1, Ma3, Ma5) sowie kortikal über C3s und C4s abgeleitet und jeweils gegen Fz referenziert wurden. Auf der x-Achse ist die Zeit (in Sekunden) aufgetragen, die y-Achse zeigt die jeweiligen Ableitungen. Die Stimulationsfrequenz betrug 0,3 Hz. Die Mittelung erfolgte aus 20 Stimulationszyklen. Die rote Linie markiert das N18/20-Potenzial. Anhand dieser Markierung können Latenz und Amplitude des N18/20-Potenzials beurteilt und statistisch weiterverarbeitet werden.

2.4 Statistische Methoden

Insgesamt wurden SSEP-Messungen von 18 Hirnhemisphären für die statistische Auswertung verwendet, davon waren 17 Messungen auf der linken und 15 auf der rechten Hemisphäre. Dabei wurden in insgesamt 217 Trajekten (112 links, 105 rechts) SSEPs abgeleitet. In 143 dieser Messungen (78 links, 65 rechts) konnte eine frühe SSEP-Antwort (N18/20) identifiziert werden, was 65,9 % der durchgeführten Messungen entspricht. Die Mittelwerte der Latenzen betragen für die Zielpunkt-Höhen auf der linken Hemisphäre $20,4 \pm 4,0$ ms und auf der rechten Hemisphäre $21,0 \pm 1,8$ ms.

Zur Aufbereitung, Filterung und Visualisierung der Rohdaten wurde die Programmiersprache MATLAB (Version R2024a, MathWorks, Natick, MA, USA) verwendet, welche mit der *Toolbox* FieldTrip erweitert wurde. Die Filterungsschritte umfassten die Korrektur des Grundniveaus (*baseline correction*) im Zeitfenster von 0 bis 10 ms, Mittelwert-Subtraktion (*Demeaning*), Trend-Entfernung (*Detrending*) und die Tiefpassfilterung mit einer Grenzfrequenz von 100 Hz. Anschließend wurden die Daten mit Mehrkanal-Diagrammen (*multichannel-plots*) visualisiert, indem die N18/20-Amplituden an den verschiedenen Trajekt-Lokalisationen dargestellt wurden. In Abb. 7 sind exemplarisch die Mehrkanal-Diagramme sowie die Darstellung der N18/20-Amplitude abgebildet.

Zur deskriptiven Analyse wurden die Anzahl aller Ableitungen und die Nachweisraten der frühen SSEP-Antworten nach Hemisphäre, Messhöhe und Trajekt mit Microsoft Excel (Version 16.78, Microsoft Corporation, USA) zusammengefasst, um räumliche Verteilungen sichtbar zu machen.

Die Verteilungsannahme der SSEP-Amplituden wurde grafisch mittels Histogramm und Quantil-Quantil-Diagrammen (QQ-Diagrammen) sowie mit dem Shapiro-Wilk-Test geprüft.

Anschließend wurde ein Skillings-Mack-Test durchgeführt. Hierbei handelt es sich um einen nicht-parametrischen Test, der für abhängige Stichproben mit fehlenden Werten geeignet ist. Der Test wurde getrennt für jede Messhöhe (-3,0 mm; -1,5 mm; 0,0 mm) sowie jeweils für die linke und rechte Hemisphäre durchgeführt. Verglichen wurden die anterioren, zentralen und posterioren

Trajekte. Die medialen und lateralen Trajekte wurden aufgrund einer unzureichenden Anzahl an verwertbaren Messungen von der Analyse ausgeschlossen.

Die Skillings-Mack-Statistik (SMS) und die p-Werte wurden mittels Monte-Carlo-Simulation ($n = 10\,000$) berechnet und die p-Werte wurden mittels *False-Discovery-Rate* (FDR) adjustiert. Das Signifikanzniveau lag bei $\alpha < 0,05$ (FDR-korrigiert).

Zur Analyse wurde die *Software* R (Version 4.3.2) mit dem Paket „Skillings.Mack“ (Version 1.10) verwendet.

Zur grafischen Darstellung wurden Boxplots erstellt, welche die Verteilung der Rangwerte für die verschiedenen Trajekte zeigen.

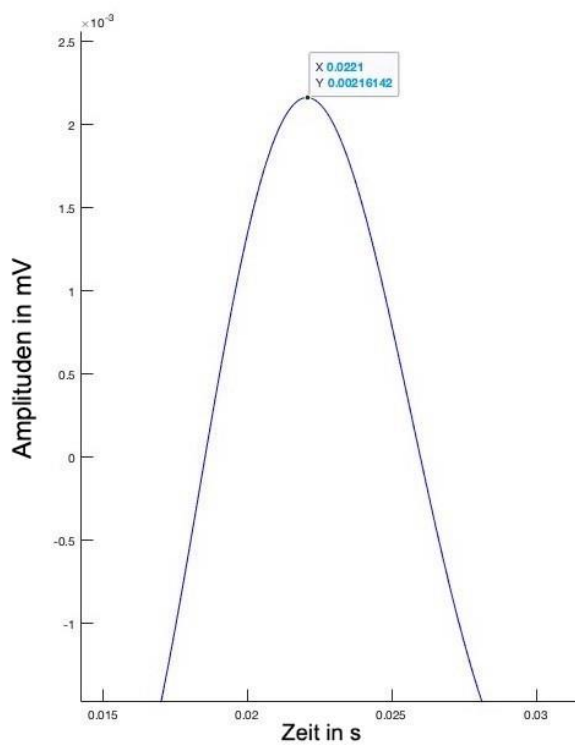
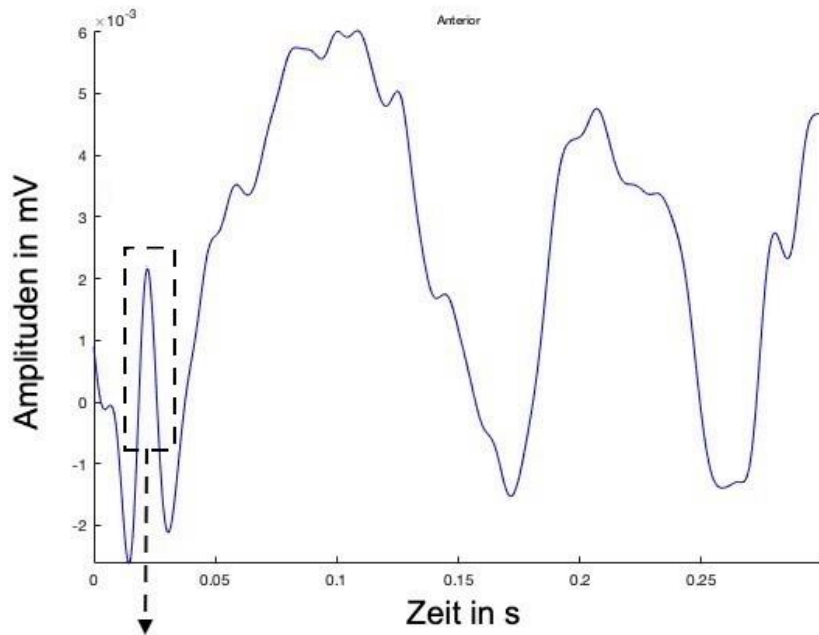


Abb.7: **Exemplarische Darstellung einer SSEP-Ableitung mit Mehrkanal-Diagrammen.**

In der oberen Abbildung ist eine SSEP-Kurve über ein Mehrkanal-Diagramm dargestellt. Auf der x-Achse ist die Zeit in Sekunden aufgetragen und auf der y-Achse die Amplitude in Millivolt. Das N18/20-Potenzial ist durch eine gestrichelte Linie hervorgehoben.

Die untere Abbildung zeigt eine vergrößerte Darstellung dieses markierten Bereichs, wodurch sich ihre Latenz und Amplitude präziser ablesen lassen.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Ergebnisse

Von insgesamt 217 durchgeführten Messungen in allen Trajekten konnten in 143 Fällen frühe SSEP-Antworten abgeleitet werden, was einem Anteil von 65,9 % entspricht (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Verteilung der Messungen je nach Hemisphäre und Messhöhe. Insgesamt zeigt sich, dass auf beiden Hemisphären in allen Höhen relativ gleichmäßig gemessen wurde.

In der linken Hemisphäre wurden auf der Höhe -3,0 mm die meisten frühen SSEP-Antworten beobachtet (n = 29), während auf der Höhe 0,0 mm am wenigsten SSEP-Antworten nachweisbar waren (n = 24).

In der rechten Hemisphäre zeigte sich das höchste Aufkommen früher SSEP-Antworten auf der Messhöhe -1,5 mm (n = 25), während auf -3,0 mm und 0,0 mm jeweils deutlich weniger Antworten sichtbar waren (n = 19 bzw. n = 21).

Hemisphäre	Messhöhe (in mm)	Messungen (n)	Sichtbare SSEP-Antworten (n)
links	-3,0	37	29
	-1,5	37	25
	0,0	38	24
rechts	-3,0	34	19
	-1,5	33	25
	0,0	38	21

Tabelle 2: Anzahl der Messungen und Nachweisbarkeit früher SSEP-Antworten nach Hemisphäre und Messhöhe.

Aufgeführt sind die Anzahl der insgesamt durchgeführten Messungen sowie die Anzahl der Messungen, in denen frühe SSEP-Antworten nachweisbar waren. Die Angaben sind jeweils nach Messhöhe (in mm) und Hemisphäre dargestellt.

Tabelle 3 zeigt zudem eine nach Trajekten geordnete Übersicht aller Messungen. Dabei wird ersichtlich, dass die meisten Ableitungen im zentralen Trajekt erfolgten, gefolgt von den anterioren und posterioren Trajekten. Die geringste Anzahl an Messungen wurde im medialen, gefolgt vom lateralen Trajekt durchgeführt.

Trajekte	Messungen insgesamt		Sichtbare SSEP-Antworten	
	n	%	n	%
Anterior	47	21,7	30	13,8
Medial	28	12,9	19	8,8
Zentral	56	25,8	39	17,9
Lateral	40	18,4	24	11,1
Posterior	46	21,2	31	14,3
Summe	217	100,0	143	65,9

Tabelle 3: **Messverteilung und Nachweisrate früher SSEP-Antworten pro Trajekt (absolut und prozentual).**

Dargestellt sind die Gesamtanzahl der durchgeführten Messungen sowie die Anzahl der Messungen mit nachweisbaren frühen SSEP-Antworten pro Trajekt. Die Werte sind sowohl absolut (n) als auch prozentual (%) angegeben. Aufgelistet sind die fünf Trajekte (Anterior, Medial, Zentral, Lateral und Posterior). Die Prozentwerte beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl aller Messungen (n = 217).

Schließlich bietet Tabelle 4 eine zusammenfassende Darstellung der Anzahl nachweisbarer und nicht nachweisbarer früher SSEP-Antworten pro Trajekt, getrennt nach Messhöhe und Hemisphäre. Die tabellarische Übersicht ermöglicht eine differenzierte Betrachtung der räumlichen Verteilung der frühen SSEP-Antworten und macht lokale Unterschiede zwischen den Trajekten sichtbar. Damit ergänzt sie die zuvor berichteten Gesamtauswertungen und bildet die Grundlage für die Auswahl relevanter Trajekte in der weiteren statistischen Auswertung.

Die höchste Anzahl nachweisbarer früher SSEP-Antworten wurden in den zentralen und posterioren Trajekten beobachtet, insbesondere auf den Messhöhen -3,0 mm und -1,5 mm beider Hemisphären.

Tendenziell wurden die wenigsten SSEP-Antworten in den medialen und lateralen Trajekten detektiert. Dabei lag die geringste Anzahl an SSEP-Antworten im medialen Trajekt auf der Messhöhe $-3,0$ mm rechtshemisphärisch.

Messhöhe (in mm)	SSEP- Antwort	Linke Hemisphäre					Rechte Hemisphäre				
		A	M	Z	L	P	A	M	Z	L	P
-3,0	0	2	0	1	3	2	5	3	3	2	2
	1	5	5	9	4	6	4	1	5	4	5
-1,5	0	2	1	2	3	4	2	1	2	2	1
	1	5	4	8	4	4	6	3	6	4	6
0,0	0	2	2	4	3	3	4	2	5	3	3
	1	5	4	6	4	5	5	2	5	4	5

Tabelle 4: **Verteilung früher SSEP-Antworten nach Trajekt, Hemisphäre und Messhöhe.**

Dargestellt ist die absolute Häufigkeit der SSEP-Detektion in den fünf Trajekten (A = anterior, M = medial, Z = zentral, L = lateral, P = posterior) jeweils getrennt nach Hemisphäre und Messhöhe ($-3,0$ mm; $-1,5$ mm; $0,0$ mm). Die Angabe „SSEP-Antwort = 1“ kennzeichnet Messungen mit nachweisbarer SSEP-Antwort, während „SSEP-Antwort = 0“ Ableitungen ohne detektierbare Antwort kennzeichnet.

Abb. 8 veranschaulicht die Verteilung der Amplitudenwerte der frühen SSEP-Antworten. Die Verteilung weicht deutlich von einer Normalverteilung ab und zeigt eine asymmetrische Form mit Amplituden im Bereich zwischen <1 und $20 \mu\text{V}$. Nur vereinzelt treten Ausreißer mit Amplituden über $20 \mu\text{V}$ auf. Die meisten Messwerte finden sich bei etwa $8 \mu\text{V}$, gefolgt von einem kleineren Gipfel um $6 \mu\text{V}$.

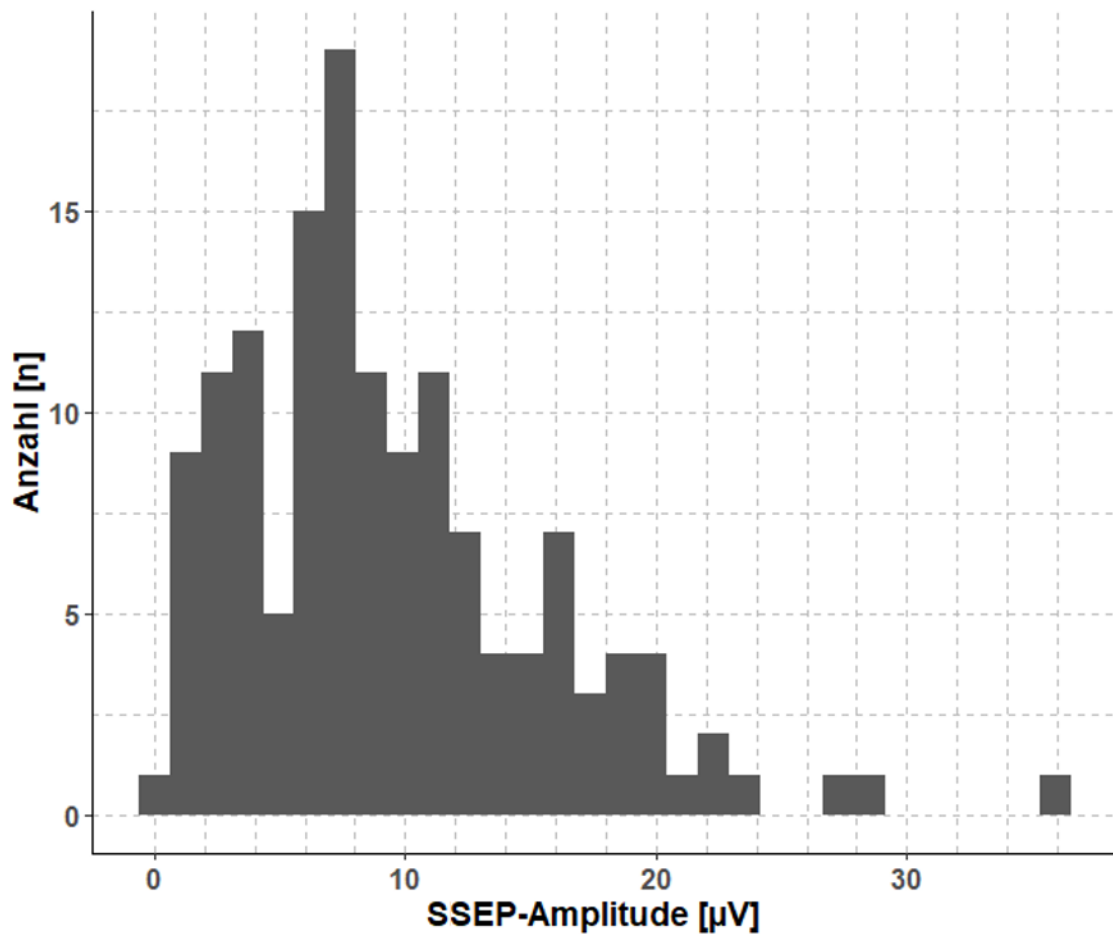


Abb. 8: **Histogramm der frühen SSEP-Antworten**

Die Abbildung zeigt die Verteilung der Amplitudenwerte der frühen SSEP-Antworten. Die x-Achse stellt die gemessenen Amplituden (in μV) dar, die y-Achse die Anzahl der Messungen (n) pro Amplitudenwert.

Zusätzlich wurden die Latenzzeiten der N18/20-Potenziale erfasst und in Tabelle 5 zusammengefasst. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen (in ms) sind nach Hemisphäre und Messhöhe differenziert dargestellt. Dabei zeigen sich nur geringe Unterschiede zwischen den Messhöhen und Hemisphären.

		Latenzzeiten in ms	
Hemisphäre	Messhöhe (in mm)	Mittelwert	Standardabweichung
links	-3,0	21,5	1,2
	-1,5	21,7	1,4
	0,0	20,4	4,0
rechts	-3,0	20,9	1,2
	-1,5	21,6	1,0
	0,0	21,0	1,8

Tabelle 5: **Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzzeiten früher SSEP-Antworten (in ms), getrennt nach Hemisphäre und Messhöhe.**

Aufgeführt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzzeiten früher SSEP-Antworten in ms, getrennt nach Hemisphäre und Messhöhe in mm.

3.2 Überprüfung der Normalverteilungsannahme

Zur Überprüfung der Annahme einer Normalverteilung der SSEP-Amplituden wurde zunächst eine visuelle Inspektion der Datenverteilung mithilfe von QQ-Diagrammen durchgeführt. Die grafische Darstellung zeigte insbesondere in den Randbereichen deutliche Abweichungen der Amplituden von der Normalverteilung (vgl. Abb. 9).

Diese Beobachtungen wurden durch den Shapiro-Wilk-Test bestätigt. Für den Gesamtdatensatz ergab sich ein signifikanter Unterschied zur Normalverteilung ($W = 0,944$; $p < 0,0001$). Die Ergebnisse der differenzierten Analyse nach Messhöhen und Hemisphären sind in Tabelle 6 dargestellt. Auch hier zeigten sich überwiegend signifikante Abweichungen von der Normalverteilung. Für die Messhöhe von 0,0 mm in der linken Hemisphäre ergab sich kein signifikanter Unterschied, sondern lediglich ein statistischer Trend ($p = 0,0574$).

	Linke Hemisphäre		Rechte Hemisphäre	
Messhöhe (in mm)	W	p-Wert	W	p-Wert
-3,0	0,850	0,0007	0,849	0,0065
-1,5	0,912	0,0334	0,912	0,0339
0,0	0,919	0,0574	0,888	0,0246

Tabelle 6: **Ergebnisse des Shapiro-Wilk-Tests zur Prüfung der Normalverteilungsannahme der SSEP-Amplituden.**

Dargestellt sind die Prüfwerte (W) und die zugehörigen Wahrscheinlichkeitswerte (p-Wert) getrennt nach Messhöhe und Hemisphäre.

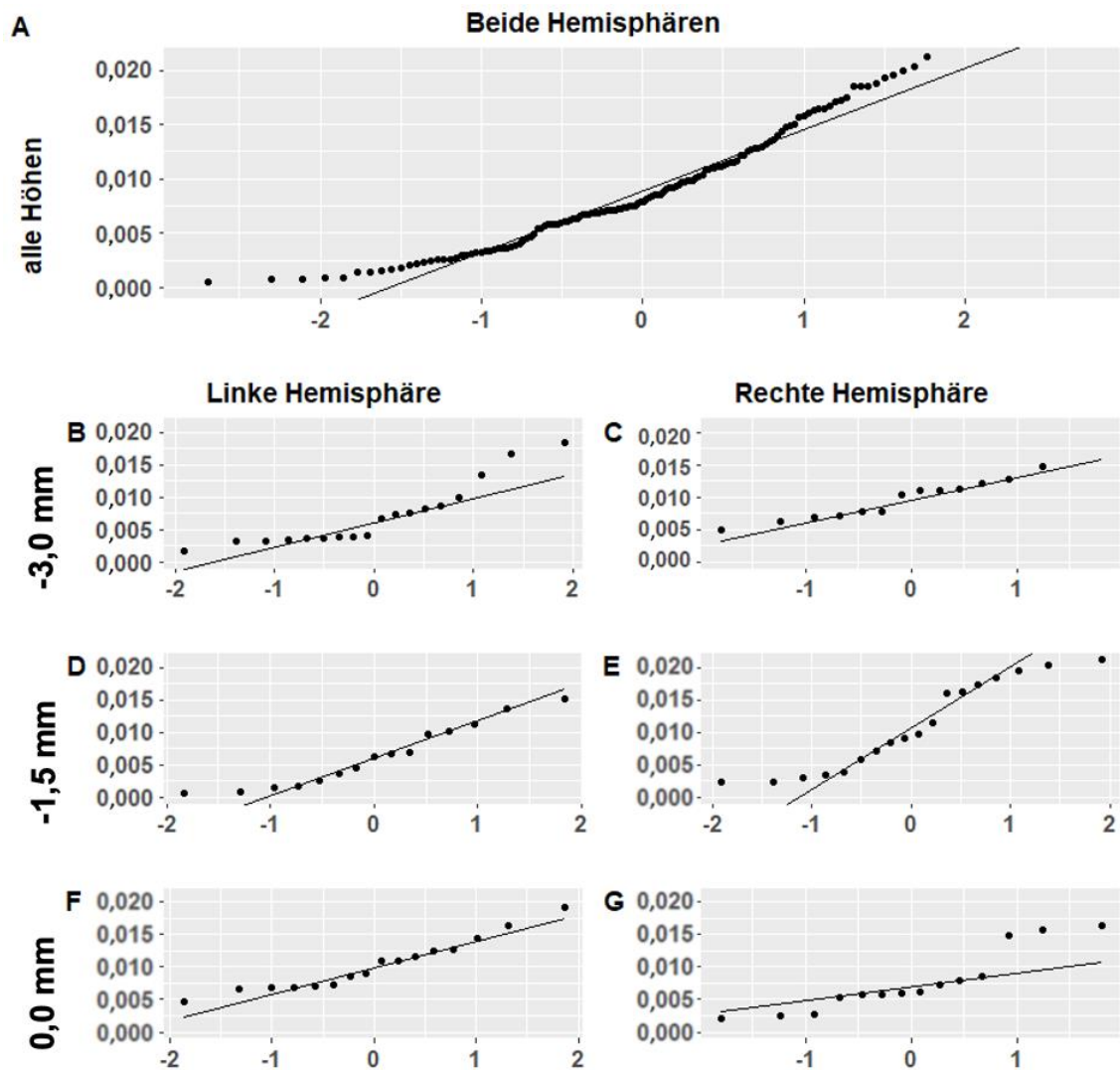


Abb. 9 A-F: **Q-Q-Diagramme zur Prüfung der Normalverteilungsannahme der SSEP-Amplituden.**

Abschnitt A zeigt die Verteilung aller SSEP-Amplituden über beide Hemisphären und Messhöhen hinweg. Die Abschnitte B–G stellen die getrennten Verteilungen je nach Hemisphäre und Messhöhe dar. Dabei stellen die Abschnitte B, D und F die Verteilungen der linken Hemisphäre jeweils für die Messhöhen –3,0 mm, –1,5 mm und 0,0 mm dar, während C, E und G die entsprechenden Verteilungen der rechten Hemisphäre zeigen.

3.3 Skillings-Mack-Test

Zur Untersuchung möglicher Unterschiede der SSEP-Amplituden zwischen den anterioren, zentralen und posterioren Trajekten wurde der Skillings-Mack-Test getrennt nach Hemisphäre und Messhöhe durchgeführt (vgl. Tabelle 7). Um die Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen zu gewährleisten und Verzerrungen durch stark ungleiche Fallzahlen zu vermeiden, wurden nur die Trajekte ausgewertet, in denen über alle Höhen und Hemisphären hinweg eine ausreichende Anzahl an detektierbaren SSEPs vorlag. Dies traf auf die anterioren, zentralen und posterioren Trajekte zu. Die medialen und lateralen Trajekte wiesen demgegenüber eine geringere Anzahl auswertbarer Messungen auf und wurden daher von der statistischen Analyse ausgeschlossen.

Die Wahl dieses nichtparametrischen Verfahrens erfolgte aufgrund der zuvor nachgewiesenen Verletzung der Normalverteilungsannahme der SSEP-Amplituden sowie der Eignung des Tests für abhängige Stichproben mit fehlenden Werten. Dadurch lässt sich die unvollständige Datenlage einzelner Patienten auf bestimmten Höhen und Trajektpositionen methodisch angemessen berücksichtigen.

Dargestellt sind in Tabelle 7 für jede Messhöhe und Hemisphäre die zugehörige Skillings-Mack-Statistik (SMS), der auf Basis der Monte-Carlo-Methode ($n = 10\,000$) berechnete simulierte p-Wert sowie der mittels *false discovery rate* (FDR) korrigierte p-Wert. Insgesamt ließen sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den untersuchten Trajekten nachweisen. Lediglich für die rechte Hemisphäre auf der Höhe $-3,0$ mm zeigte sich ein statistischer Trend hinsichtlich unterschiedlicher Amplitudenverteilungen zwischen den Trajekten ($p = 0,014$; FDR-korrigiert $p = 0,084$).

Höhe (mm)	Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
	SMS	sim. p-Wert	korr. p-Wert	SMS	sim. p-Wert	korr. p-Wert
-3,0	2,857	0,239	0,478	7,434	0,014	0,084
-1,5	1,270	0,558	0,609	3,119	0,212	0,478
0,0	1,046	0,609	0,609	1,577	0,552	0,609

Tabelle 7: **Ergebnisse des Skillings-Mack-Tests.**

Die Tabelle zeigt die Ergebnisse des Skillings-Mack-Tests zur Untersuchung möglicher Unterschiede der SSEP-Amplituden zwischen den anterioren, zentralen und posterioren Trajekten. Angegeben sind die Skillings-Mack-Statistik (SMS), der auf Basis der Monte-Carlo-Methode ($n = 10\,000$) berechnete simulierte (sim.) p-Wert sowie der mittels *false discovery rate* (FDR) korrigierte (korr.) p-Wert, jeweils getrennt nach Hemisphäre und Messhöhe.

Zur ergänzenden Veranschaulichung wurden Boxplots der Rangwerte der SSEP-Amplituden erstellt (vgl. Abbildung 10). Auf der x-Achse sind die drei untersuchten Trajekte (Anterior, Zentral, Posterior) dargestellt, auf der y-Achse die zugehörigen Rangwerte der SSEP-Amplituden. Die Darstellung erfolgte getrennt nach Messhöhe und Hemisphäre. Die Boxplots geben Auskunft über den Median, den Interquartilsabstand und die Streuung der SSEP-Amplituden.

In der rechten Hemisphäre auf der Höhe $-3,0$ mm (Abbildungsteil B) zeigen sich auffällige Unterschiede zwischen den Trajekten. Das posterior gelegene Trajekt weist im Vergleich zu den anderen Trajekten einen höheren Median und Interquartilsabstand auf. In den übrigen Messhöhen und Hemisphären zeigen die Boxplots eine weitgehend homogene Rangverteilung ohne Hinweise auf systematische Unterschiede zwischen den Trajekten.

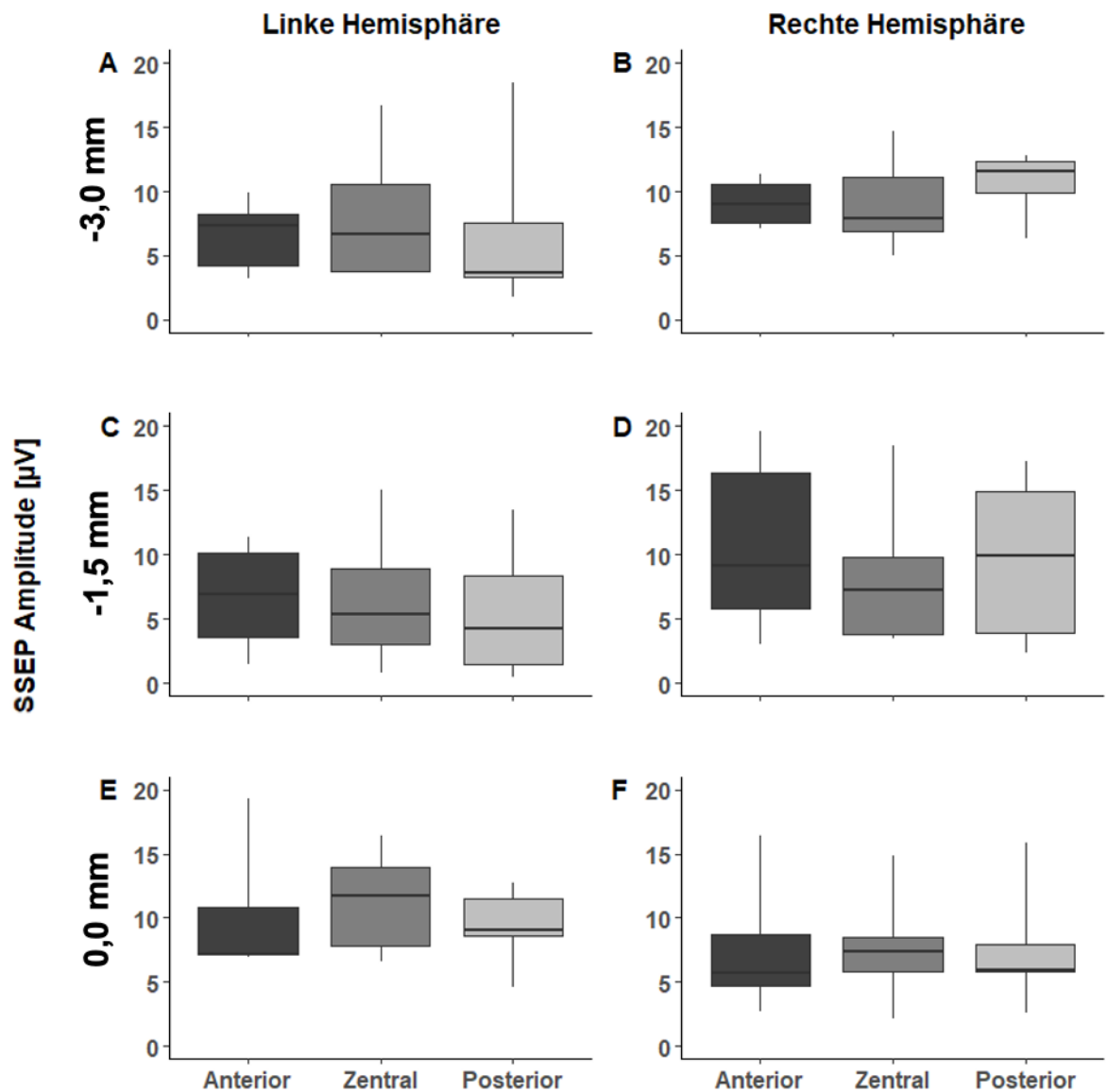


Abb. 10: **Boxplots der Rangwerte der SSEP-Amplituden über die Trajekte Anterior, Zentral und Posterior.**

Dargestellt sind die Rangverteilungen der SSEP-Amplituden getrennt nach Messhöhe und Hemisphäre. Die x-Achse zeigt die drei untersuchten Trajekte (Anterior, Zentral, Posterior), die y-Achse die zugehörigen Rangwerte der SSEP-Amplituden. Jeder Boxplot stellt den Median, den Interquartilsabstand sowie die Streuung dar.

3.4 Zusammenfassung der Resultate

Insgesamt konnten bei 143 von 217 Messungen (65,9 %) frühe SSEP-Antworten erfolgreich abgeleitet werden. Der Großteil der gemessenen Amplituden betrug 8 μ V. Die mittleren Latenzzeiten lagen je nach Hemisphäre und Messhöhe zwischen 20,4 und 21,7 ms. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Amplituden der untersuchten Trajekte (anterior, zentral, posterior) konnte nicht nachgewiesen werden. Die medialen und lateralen Trajekte wurden aufgrund einer unzureichenden Anzahl an verwertbaren Messungen von der Analyse ausgeschlossen.

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurde die intraoperative Ableitbarkeit von SL-SSEPs aus dem STN über Makro-Elektroden unter Intubationsnarkose untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass SL-SSEPs grundsätzlich intraoperativ unter Intubationsnarkose aus dem STN ableitbar sind. In 65,9 % der Messungen konnte ein N18/20-Potenzial, mit einer mittleren Latenz von $20,4 \pm 4,0$ ms linkshemisphärisch und $21,0 \pm 1,8$ ms rechtshemisphärisch auf Zielpunkthöhe, detektiert werden. Zwischen den untersuchten Trajekten konnten keine signifikanten Unterschiede in den Amplituden festgestellt werden.

Im Einklang mit der bisherigen Literatur zeigten sich auch in dieser Arbeit Schwierigkeiten, mittels SL-SSEPs aus dem STN verlässliche Rückschlüsse auf die genaue Elektrodenposition zu ziehen. Daher folgt im Weiteren ein Vergleich mit der bestehenden Literatur sowie eine Einordnung der vorliegenden Ergebnisse in den aktuellen Forschungsstand.

4.1 Vergleich mit der Literatur

Da die Ableitung von SL-SSEPs aus dem STN im Rahmen der THS bislang ein experimenteller Ansatz ist, existiert noch keine einheitlich etablierte Methodik. Entsprechend finden sich in der Literatur methodische Unterschiede, die einen direkten Vergleich der Studien erschweren. Zu diesen Unterschieden zählen z.B. der Messzeitpunkt (intraoperativ und/oder postoperativ), die Anästhesieform (Analosedierung oder Intubationsnarkose) und die Ableitmethode (monopolar und/oder bipolar). Darüber hinaus variieren die Studien hinsichtlich der untersuchten Patientenkollektive (z. B. Patienten mit PK, essenziellem Tremor oder chronischen Schmerzen) und deren demografischer Merkmale. Auch die Zielregionen (z.B. STN, VIM, GPi oder Zona incerta) unterscheiden sich dementsprechend.

Trotz dieser Unterschiede betonen die meisten Studien übereinstimmend, dass SL-SSEPs zur intraoperativen Lokalisierung des STN nicht anwendbar sind.

Vor diesem Hintergrund berichteten Trenado et al., dass intraoperativ unter Analosedierung in sieben von acht Hemisphären SL-SSEPs aus dem STN

ableitbar waren. Hierfür wurde der Nervus medianus mit 0,3 Hz stimuliert. Mit der monopolaren Ableitmethode ließen sich keine spezifischen Merkmale wie Phasenumkehr oder Amplitudenmaxima zeigen. Mit der bipolaren Ableitmethode konnten u.a. aufgrund elektromagnetischer Interferenzen keine verwertbaren Daten abgeleitet werden (Trenado et al., 2018). In der vorliegenden Arbeit wurde ebenfalls eine Stimulationsfrequenz von 0,3 Hz angewendet. Die Ergebnisse mit der monopolaren Ableitmethode decken sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, in der ebenfalls SL-SSEPs aus dem STN ableitbar waren, jedoch keine eindeutigen Merkmale zur präzisen Lokalisation identifiziert werden konnten.

Klostermann et al. bewerteten die Suche nach Amplitudenmaxima entlang der STN-Trajekte als ungeeignet, da bei bipolarer Ableitung über die THS-Elektrode insgesamt nur geringe Amplituden ($1,1 \pm 0,4 \mu\text{V}$) auftraten. Die Stimulation des Nervus medianus erfolgte mit 8,1 Hz und die SSEP-Antworten wurden 1000-mal gemittelt (Klostermann et al., 2003). Im Vergleich zur vorliegenden Arbeit fallen damit eine höhere Stimulationsfrequenz und eine höhere Mittelung sowie zugleich kleinere Amplituden auf. Die Unterschiede in den Amplituden könnten mit der Ableitmethode zusammenhängen, da bei bipolarer Ableitung gemeinsame Signalanteile benachbarter Kontakte subtrahiert werden (s. Abschnitt 4.2.2) (Mecarelli, 2019). Bei geringen Kontaktabständen, wie bei einer THS-Elektrode, könnten danach kleinere Differenzen verbleiben, welche als kleinamplitudige SSEPs darstellbar sind.

Den Einfluss der Referenzmethode auf die Interpretation der Signale und ihrer Generatoren zeigt die Studie von Hanajima et al., die intraoperative MERs und postoperative THS-Ableitungen im Thalamus und im STN durchführten. Die Stimulation des Nervus medianus erfolgte mit 2 Hz, und es wurden 2000 Antworten gemittelt. In der monopolaren Ableitung mit nicht-zephaler Referenz (kontralaterale Schulter) ließ sich ein biphasisches Potenzial (N13/P13 und N18) darstellen, das als Fernfeldpotenzial dem Nucleus cuneatus zugeordnet wurde. In der bipolaren Ableitung wurden negative Potenziale registriert, die als Fernfeldpotenziale aus dem VPL interpretiert wurden.

Die Autoren schlussfolgerten, dass SSEPs aus dem STN im Rahmen einer THS nicht hilfreich sind, da sie Feldpotenziale darstellen (Hanajima et al., 2004).

Auch Kitagawa et al. beschrieben ein biphasisches Potenzial (P13/14-N18). Sie analysierten intraoperative SSEPs über die THS-Elektrode aus der subthalamischen Region und deuteten das biphasische Potenzial als Signalweiterleitung des lemniskalen Systems. Die Ableitungen erfolgten sowohl monopolar als auch bipolar. Die Stimulation des Nervus medianus betrug 5 Hz und es wurden 250 Antworten gemittelt. In den monopolaren Ableitungen wurden zephale Referenzen und eine nicht-zephale Referenz genutzt. Die höchste N18-Amplitude wurde monopolar gegen Fz im STN gemessen ($6,9 \pm 2,0 \mu\text{V}$). Die Referenzmethode und Amplitudenhöhe sind mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar, während die Stimulationsfrequenz und Mittelungszahl höher lagen und zudem ein Amplitudenmaximum sichtbar war. In den bipolaren Ableitungen fanden sich kleinamplitudige negative Potenziale mit einer mittleren Latenz von $16,0 \pm 1,2 \text{ ms}$ (zwischen P13/14 und N18), deren Amplitude im STN signifikant erhöht war. Obwohl eine Generierung im STN als unwahrscheinlich erachtet wurde, hielten die Autoren diese Potenziale an der dorsalen STN-Grenze für potenziell nützlich bei der Zielpunktlokalisierung (Kitagawa et al., 2007).

Im Gegensatz dazu berichteten Pesenti et al. bei postoperativen, bipolaren STN-Ableitungen von einer Phasenumkehr zwischen benachbarten Kontakten, was als Hinweis auf ein lokales Feldpotenzial gewertet wurde. Die Stimulationsfrequenz des Nervus medianus betrug 5,3 Hz und es wurden 200 Antworten gemittelt. Es zeigte sich ein negatives STN-Potenzial mit einer mittleren Latenz von $18,0 \pm 2,3 \text{ ms}$, das den kortikalen N20-Potenzialen um etwa 1,6 ms vorausging, daraus leitete sich die Bezeichnung N18/20 ab. Basierend auf ihren Ergebnissen schlugen die Autoren vor, dass SSEPs aus dem STN bei der Elektrodenplatzierung im Rahmen der THS hilfreich sein könnten (Pesenti et al., 2003).

Abdulbaki et al. untersuchten den Ursprung des N18-Potenzials und untersuchten dafür SSEPs über die THS-Elektrode aus dem VIM, VPL, STN, GPi und dem thalamischen zentromedian-parafaszikulären Komplex. Sie stellten

sowohl in monopolarer als auch in bipolarer Ableitung ein triphasisches Potenzial (P13/N18/P23) dar. Die Stimulation des Nervus medianus erfolgte mit 3 Hz und einer Mittelung von 500 SSEP-Antworten. In den monopolaren Ableitungen wurde, wie auch in der vorliegenden Arbeit, gegen Fz referenziert. Die höchste N18-Amplitude wurde im VIM dargestellt. In den bipolaren Ableitungen konnte sowohl im VIM als auch im STN eine Phasenumkehr dargestellt werden. Sie legten nahe, dass das N18-Potenzial ventral des VIM, d.h. in der Region der prälemniskalen Strahlung bzw. Zona incerta generiert wird. Ähnlich wie Trenado et al. schlussfolgerten sie, dass ihre monopolarer Ableitungen sich intraoperativ robuster erwiesen als die bipolaren Ableitungen (Abdulbaki et al., 2024).

Zusammenfassend lassen sich im Literaturvergleich mehrere Punkte hervorheben. Unterschiedliche methodische Herangehensweisen, u. a. verschiedene Stimulationsparameter und Ableitmethoden, beeinflussen die abgeleiteten SSEP-Signale. Hinsichtlich des Ursprungs des N18/20-Potenzials besteht weiterhin Uneinigkeit. In einigen Studien werden SL-SSEPs aus dem STN als Fernfeldpotenziale gewertet (Hanajima et al., 2004; Kitagawa et al., 2007). Daher wurde in einigen Studien nicht empfohlen, SL-SSEPs aus dem STN zur intraoperativen Zielpunktlokalisierung einzusetzen, während andere Zielregionen im Vergleich vielversprechender erschienen (Abdulbaki et al., 2024; Klostermann et al., 2003).

Im Vergleich mit den oben genannten Studien zeigt sich, dass in der vorliegenden Arbeit eine niedrigere Stimulationsfrequenz des Nervus medianus (0,3 Hz) verwendet wurde. Dieselbe Stimulationsfrequenz findet sich lediglich bei Trenado et al., während in den übrigen Arbeiten 2–8 Hz eingesetzt wurden. Eine Stimulationsfrequenz von 0,3 Hz entspricht einem Interstimulus-Intervall von ca. 3 s und verhindert damit zeitliche Überlappungen der evozierten Potenziale. Bei einer Messepoche von 300 ms können so auch späte Antworten erfasst werden (Colon et al., 1983). Zudem ist die Mittelung von 20 SSEP-Antworten im Vergleich zu den oben genannten Studien (200–2000) sehr gering. Eine höhere Mittelung verbessert zwar das Signal-Rausch-Verhältnis, verlängert jedoch die Messdauer und ist daher für eine schnelle intraoperative Rückmeldung weniger geeignet (Leeman, 2007; Luck, 2014).

Eine weitere Auffälligkeit im Vergleich zu den anderen Arbeiten ist, dass die mittleren Latenzen in der vorliegenden Studie höher ausfallen: Linkshemisphärisch $20,4 \pm 4,0$ ms und rechtshemisphärisch $21,0 \pm 1,8$ ms auf Zielpunkthöhe. Am ehesten entsprechen diese Werte denen von Trenado et al. ($20,1 \pm 1,8$ ms), die größte Abweichung zeigt sich gegenüber Kitagawa et al. ($16,4 \pm 1,1$ ms). Die mittleren Latenzen der übrigen Studien liegen überwiegend in einem ähnlichen Bereich: Hanajima et al. $18,2 \pm 1,5$ ms; Klostermann et al. $18,7 \pm 1,4$ ms; Abdalbaki et al. $18,84 \pm 1,73$ ms; Pesenti et al. $18,0 \pm 2,3$ ms.

Diese Unterschiede könnten u.a. durch patientenspezifische Merkmale bedingt sein. Da SSEPs Leitungszeiten abbilden, variiert die physiologische Latenz u. a. mit der Körpergröße (Poornima et al., 2013). Daher sind präoperative Messungen sinnvoll, um individuelle Normwerte für den Vergleich zu bestimmen. Zudem können klinische Faktoren wie Krankheitsdauer und das Ausmaß neurodegenerativer Veränderungen zu Latenzverlängerungen beitragen (Fustes et al., 2021).

Auch die verwendeten Ableitmethoden unterscheiden sich zwischen den Studien. Die Wahl der Ableitmethode kann sowohl die Signalqualität als auch die Interpretation des Ursprungs beeinflussen und bringt jeweils spezifische methodische Herausforderungen mit sich. Eine detailliertere Analyse folgt in den nachstehenden Abschnitten.

4.2 Der Einfluss der Referenzmethode

Elektrische Potenziale werden als Potenzialunterschiede zwischen zwei Elektroden gemessen, dabei ist eine Elektrode die „aktive“ Ableitelektrode, während die andere Elektrode eine „passive“ Referenzelektrode darstellt (Mecarelli, 2019; Michelmann et al., 2018). Auch im Bereich des EEG stellt die Wahl der Referenzelektrode eine methodische Herausforderung dar. In seinem Buch *“Electric Fields of the Brain: The Neurophysics of EEG”* beschreibt Paul Nunez das Konzept einer „stillen“ oder neutralen Referenz als Mythos und verdeutlicht grundlegende Herausforderungen dieses vereinfachten Ansatzes. Demnach bestehe ein zentrales Problem darin, dass wir nicht genau wissen, wo die EEG-Signale tatsächlich ihren Ursprung haben. Ohne präzise Kenntnis der Quelle ist es unmöglich sicherzustellen, dass eine Referenzelektrode an einer Position platziert wird, die elektrisch ausreichend weit von allen potenziellen Quellen entfernt ist, vorausgesetzt eine solche Position existiert auf dem Körper (Nunez & Srinivasan, 2006). Diese grundlegende Schwierigkeit zeigt, wie eng das Problem der Referenzmethode mit der Problematik der unklaren Signalquellen verbunden ist, was auch in weiteren Studien betont wurde (Acharya & Acharya, 2019; Beniczky & Schomer, 2020; Michelmann et al., 2018). Ist der Ort der eigentlichen Signalquelle nicht eindeutig bekannt, kann auch die Platzierung der Referenzelektrode nicht so gewählt werden, dass sie in ausreichender Entfernung zur Quelle liegt.

4.2.1 Monopolare Ableitmethode

In der vorliegenden Arbeit wurden die intraoperativen Ableitungen monopolar durchgeführt. Die monopolare Ableitung erfolgt, indem alle Messelektroden gegen eine gemeinsame Referenzelektrode abgeleitet werden (Hu et al., 2019; Shahriari et al., 2020; Yao et al., 2019). Als feste Referenzelektrode wurde in der vorliegenden Arbeit Fz gemäß dem internationalen 10-20-EEG-System ausgewählt (Jasper, 1958). Somit wurde eine zephale Referenzelektrode für die intrakraniellen Ableitungen gewählt. Durch diese Platzierung sollte ein ausreichender Abstand zu den intrakraniellen Elektroden gewährleistet und Artefakte minimiert werden (Cracco, 1980; de Arruda Serra Gaspar et al., 2009).

Die Wahl der monopolaren Referenzmethode basierte auf der Zielsetzung, eine möglichst stabile Ableitung während der Operation zu ermöglichen. Laut einiger Studien erwies sich die monopolare Ableitung hierfür als geeignet (Abdulbaki et al., 2024; Kitagawa et al., 2007; Trenado et al., 2018).

Auch in der vorliegenden Arbeit ermöglichte die monopolare Methode eine robuste intraoperative Signalaufzeichnung, wobei in 65,9 % der Messungen eine frühe SSEP-Antwort detektiert werden konnte. Sie eignete sich jedoch nicht zur differenzierten Lokalisation des STN.

Wie bereits erwähnt, ist eine absolut neutrale Referenz elektrophysiologisch nicht realisierbar (Yao et al., 2019). Daher ist stets von einer gewissen Eigenaktivität der Referenzelektrode auszugehen, die potenziell zu Verzerrungen der gemessenen Signale führen kann (Hu et al., 2018; Nunez & Srinivasan, 2006). Um solche Verzerrungen zu minimieren, wurden in verschiedenen Studien Methoden der Re-Referenzierung nach der Datenerhebung untersucht (Dong et al., 2019; Hu et al., 2018; Lei & Liao, 2017; Wu, 2018; Yao et al., 2019). Diese Verfahren sind für den klinischen Gebrauch im Operationssaal jedoch weniger geeignet, da hier eine schnelle und robuste Rückmeldung entscheidend ist.

Zur Beurteilung der referenzbedingten Eigenaktivität in den SSEP-Ableitungen und damit der Verlässlichkeit der Messungen ist ein Vergleich der Latenzen mit den kortikalen SSEPs (C3', C4', Fz) erforderlich. Unterscheiden sich die STN-Latenzen nicht von den kortikalen Antworten, könnte dies für eine Volumenleitung sprechen (Marmor et al., 2017). Auch wenn in der vorliegenden Arbeit kein direkter Vergleich mit den kortikalen Ableitungen erfolgte, zeigte sich dennoch eine intraindividuelle Variabilität der STN-SSEPs mit teils vorhandenen und teils fehlenden Antworten bei demselben Patienten. Die fehlende Konsistenz macht eine kortikale Volumenleitung eher unwahrscheinlich.

4.2.2 Bipolare Ableitmethode

Bei bipolaren Ableitungen wird die Differenz der elektrischen Spannung zwischen zwei benachbarten Kontakten berechnet (Shahriari et al., 2020; Yao et al., 2019). Dies gilt sowohl für Oberflächenelektroden, die entlang linearer Ketten (longitudinal oder transversal) auf der Kopfhaut angeordnet sind, als auch für intrakranielle Elektroden, bei denen benachbarte Kontakte derselben Elektrode verglichen werden. Hierbei werden die Spannungswerte benachbarter Elektrodenkontakte voneinander subtrahiert (z. B. Kontakt 1 – Kontakt 2, Kontakt 2 – Kontakt 3). Diese Methode betont räumlich fokale Aktivität und kann theoretisch breit verteilte Störquellen unterdrücken (Mecarelli, 2019; Shi et al., 2024). Zudem führt ein fokales elektrisches Ereignis typischerweise zu entgegengesetzten Polaritäten in den benachbarten Kanälen bzw. Kontakten. Dieses Phänomen ist als Phasenumkehr bekannt und gibt einen Hinweis auf die Lage der zugrunde liegenden Signalquelle und ermöglicht somit die Lokalisation kortikaler oder subkortikaler Aktivität (Mecarelli, 2019).

In der Praxis besteht jedoch die Möglichkeit, dass Artefakte durch die Subtraktion entweder verstärkt oder verzerrt dargestellt werden, besonders wenn sie die einzelnen Kontakte unterschiedlich stark betreffen (Michelmann et al., 2018).

Auch bei phasengleicher, großflächiger Aktivität kann die Differenzbildung dazu führen, dass die zugrunde liegende Signalquelle vollständig ausgeblendet wird (Mecarelli, 2019).

Insgesamt deutet die aktuelle Studienlage daraufhin, dass die intraoperative Anwendbarkeit der bipolaren Ableitmethode aus dem STN nur eingeschränkt geeignet ist. Zum einen wurde eine erhöhte Artefaktanfälligkeit beschrieben, die die Gewinnung verwertbarer Daten erschwert (Abdulbaki et al., 2024; Trenado et al., 2018). Zum anderen wurden SSEPs aus dem STN als kleinamplitudig beschrieben, sodass sich spezifische Merkmale nur schwer identifizieren lassen (Klostermann et al., 2003). Im VIM wurden hingegen in mehreren Studien charakteristische Muster nachgewiesen (Abdulbaki et al., 2024; Hanajima et al., 2004; Klostermann et al., 2003).

4.3 Ursprung des N18/20-Potenzials und Eignung zur Zielpunktlokalisierung

Laut aktueller Studienlage wird empfohlen, die Ursprünge des SSEP-Signals genauer zu untersuchen, bevor es als Marker zur Zielpunktlokalisierung verwendet werden kann (Abdulkaki et al., 2024; Klostermann et al., 2003; Trenado et al., 2018).

Die Identifikation subkortikaler Strukturen im Rahmen der THS mittels SL-SSEPs bleibt eine Herausforderung. Verschiedene Studien vermuten unterschiedliche Ursprünge des N18/20-Potenzials. Während einige Forscher eine direkte Entstehung des N18/20-Potenzials im STN vermuten (Pesenti et al., 2003), sehen andere sie als Resultat der Signalweiterleitung des medialen Lemniskus (Kitagawa et al., 2007) oder einer Reflexion thalamischer Aktivität (Hanajima et al., 2004). Aufgrund dieser Unsicherheiten wurde das N18/20-Potenzial in mehreren Arbeiten nicht als verlässlicher Marker für die Lokalisation subkortikaler Zielstrukturen empfohlen (Abdulkaki et al., 2024; Klostermann et al., 2003; Trenado et al., 2018).

In einer aktuellen Studie untersuchten Abdulkaki et al. 2024 den Ursprung des N18-Potenzials mithilfe intraoperativer SSEP-Ableitungen über die THS-Elektroden. Ihre Ergebnisse deuten darauf hin, dass das subkortikale N18-Potenzial ventral des VIM in der Region der prälemniskalen Strahlung bzw. Zona incerta generiert werden könnte (Abdulkaki et al., 2024).

Zusammenfassend zeigt sich, dass die derzeitige Forschungslage zur Signalequelle des N18/20 noch uneinheitlich ist (Hanajima et al., 2004; Kitagawa et al., 2007; Pesenti et al., 2003; Sonoo, 2000).

4.4 Limitationen und Optimierungsmöglichkeiten

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind vor dem Hintergrund mehrerer Limitationen zu interpretieren. Das Studiendesign war monozentrisch, nicht randomisiert, nicht verblindet und ohne Kontrollgruppe. In diesem Untersuchungskontext lassen sich jedoch nicht alle Elemente eines idealen Studiendesigns umsetzen, dabei sind beispielsweise Kontrollgruppen aus ethischen Gründen nicht realisierbar.

Hinzu kommt die kleine Stichprobengröße von 11 Patienten. Aufgrund von Artefakten in den Messungen mussten einige Trajekte eliminiert werden, wodurch sich die auswertbare Datenmenge weiter verkleinerte.

Ein weiteres Problem sind die praktischen Herausforderungen der intraoperativen Durchführung. So spielen die allgemeinen Bedingungen während der Operation eine entscheidende Rolle für die Qualität der SSEPs. Im Operationssaal wirken zahlreiche störende Faktoren auf die Messung ein, u.a. Muskelaktivitäten oder unwillkürliche Bewegungen, wie z.B. Atembewegungen (Leeman, 2007). Auch technische Interferenzen durch Elektroden- oder Kabelbewegungen erzeugen Artefakte, welche die Ableitungen beeinflussen können (Guzzi et al., 2024). Elektrische Geräte im Operationssaal tragen zusätzlich zu elektromagnetischen Interferenzen bei, die sich ebenfalls als Rauschen in den Ableitungen bemerkbar machen können. Trotz sorgfältiger Ableittechnik kann ein gewisses Grundrauschen in der Regel nicht vollständig eliminiert werden (Islam et al., 2016; Yeoh et al., 2017). Hinzu kommt, dass die Platzierung von Referenzelektroden intraoperativ aus sterilen und praktischen Gründen eingeschränkt ist (Pickard & Skidmore, 2019).

Zudem beeinflusst der physiologische Zustand des Patienten die SSEPs. Faktoren wie die Sedierung, Elektrolytschwankungen oder Blutdruckschwankungen mit konsekutiv reduzierter Hirnperfusion können die neurophysiologischen Antworten verändern (Amlong et al., 2023; Sloan & Heyer, 2002). Vor diesem Hintergrund ist zu berücksichtigen, dass in der vorliegenden Arbeit die neurophysiologischen Messungen zwar intraoperativ unter Intubationsnarkose erfolgten, die Anästhesietiefe jedoch zur Verbesserung der Ableitbarkeit individuell reduziert wurde. Diese Anpassung kann die Messergebnisse beeinflussen und stellt eine potenzielle Limitation dar.

Eine weitere Limitation betrifft die Auswertungsstrategie, da einige Latenzvergleiche der SSEP-Messungen nicht durchgeführt wurden. Unter anderem erfolgte kein Vergleich präoperativer mit intraoperativen SSEPs sowie auch kein Vergleich der kortikalen mit intrakraniellen Latenzzeiten. Solche Vergleiche könnten bei der Abgrenzung zwischen Normvariante und pathologischer Veränderung sowie bei der Einordnung der Signalquelle helfen.

Ein weiterer limitierender Faktor ist die Zeit während der Operation. Für die SSEP-Messungen steht oft nur ein begrenztes Zeitfenster zur Verfügung. Unerwartete Ereignisse wie z.B. Blutdruckschwankungen oder notwendige Bildgebungskontrollen können das Zeitfenster für elektrophysiologische Messungen zusätzlich verkürzen. Zudem zeigen Patienten mit vorbestehenden Neuropathien oder sensorischen Defiziten möglicherweise schwächere oder abweichende SSEP-Antworten, was die Interpretation erschweren könnte (R. Chen et al., 2022; Macerollo et al., 2016).

Ein möglicher Ansatz zur Optimierung besteht darin, die Anzahl der Stimulationsdurchgänge (*Trials*) zu erhöhen. Dadurch verbessert sich das Signal-Rausch-Verhältnis, weil das eigentliche Signal durch die Mittelung vieler Einzelantworten besser vom Hintergrundrauschen differenziert werden kann (Dawson, 1954; Hajra et al., 2021; Leeman, 2007; Luck, 2014). Allerdings würde dies die Operationsdauer verlängern und wäre somit für eine schnelle intraoperative Rückmeldung weniger geeignet.

In der Literatur finden sich auch alternative Methoden zur intraoperativen SSEP-Ableitung aus dem STN, z.B. LL-SSEPs und SSEP-Ableitungen über Mikroelektroden.

Wie bereits erwähnt, konnten Trenado et al. (2018) in ihrer Studie zeigen, dass vor allem das P80-Potenzial der LL-SSEPs intraoperativ stabil und konsistent aus dem STN abgeleitet werden kann. Das Trajekt mit der höchsten P80-Amplitude wies auch STN-spezifische Entladungsmuster auf. Die P80 war bereits nach einer einzelnen Stimulation des Nervus medianus sichtbar und nach wenigen Reizdurchläufen reproduzierbar. Eine klare Signalstruktur konnte durch Mittelung

über wenige Sekunden erzielt werden. Aufgrund ihrer schnellen Mittelbarkeit, Reproduzierbarkeit und Unabhängigkeit von der Patientenmitarbeit wurde vorgeschlagen, die P80-Komponente ergänzend zu MERs intraoperativ zur Zielpunktlokalisierung bei der THS einzusetzen (Trenado et al., 2018).

Eine weitere Möglichkeit zur Optimierung der Zielpunktlokalisierung besteht in der Nutzung von MERs anstelle von Makroelektroden. Ein häufig genannter Kritikpunkt an MERs ist ihre potenzielle Empfindlichkeit gegenüber Anästhetika, da sie die Aktivität einzelner Nervenzellen messen. Im Vergleich dazu erfassen SSEPs die Aktivität ganzer Neuronengruppen und gelten daher als weniger anfällig gegenüber den dämpfenden Effekten der Narkose (Izzo et al., 2024). Trotzdem zeigen zahlreiche Studien, dass intraoperative MERs auch unter Intubationsnarkose technisch durchführbar sind. Zwar kommt es unter Intubationsnarkose in der Regel zu einer Abschwächung der MER-Signale, jedoch bleiben die typischen Entladungsmuster des STN trotzdem klar erkennbar (Hertel et al., 2006; Qian et al., 2023; Zhao et al., 2022). Die besten Ergebnisse wurden unter einer TIVA mit Propofol erzielt (Izzo et al., 2024). Die Wirkung von Anästhetika auf MERs hängt wesentlich von der Substanz, der verabreichten Dosis sowie der Zielstruktur ab. Propofol aktiviert vor allem GABA-Rezeptoren. Da der STN überwiegend glutamaterge Neurone enthält, ist seine neuronale Aktivität durch Propofol weniger stark beeinflusst als in anderen, GABA-dominierten Zielregionen wie dem Globus pallidus oder der Substantia nigra (Qian et al., 2023). Somit wird in der aktuellen Literatur zunehmend die Auffassung vertreten, dass MER-geführte STN-THS unter Intubationsnarkose vergleichbare Ergebnisse liefert wie Eingriffe unter Lokalanästhesie (Izzo et al., 2024; Qian et al., 2023; Zhao et al., 2022).

Durch den Einsatz künstlicher Intelligenz eröffnen sich neue Möglichkeiten für die intraoperative Nutzung von MERs. In ihrer Studie präsentieren Khosravi et al. (2020) ein Verfahren des maschinellen Lernens, das durch einen großen MER-Datensatz trainiert wurde, charakteristische Entladungsmuster des STN zu erkennen. Mithilfe eines tiefen neuronalen Netzwerks (*Deep Neural Network*) in Kombination mit *Wavelet*-basierten Merkmalen gelang es, die dorsalen und ventralen Grenzen des STN automatisiert und in Echtzeit zu identifizieren. Dabei

handelt es sich bei der *Wavelet*-Transformation um ein mathematisches Verfahren zur Extraktion spezifischer Signalmuster. Das tiefe neuronale Netzwerk hingegen ist ein lernfähiges Computersystem, das diese Signalmuster automatisch erkennt, indem es durch die zahlreichen MER-Daten die charakteristischen Entladungsmuster des STN lernt. Diese objektive Klassifikation basiert auf statistisch erlernten Signalcharakteristika und ermöglicht eine intraoperative Rückmeldung in Echtzeit während der THS (Khosravi et al., 2020).

Die technologischen Entwicklungen der letzten Jahre haben auch die intraoperative Visualisierung deutlich vorangebracht. Insbesondere multimodale Visualisierungstools, die Informationen aus verschiedenen Quellen in Echtzeit kombinieren, gewinnen zunehmend an Bedeutung. Dazu zählt die von Oxenford et al. (2022) vorgestellte *Open-Source-Software* „*Lead-OR*“. Diese Plattform wurde speziell für den Einsatz im Operationssaal entwickelt und ermöglicht die Echtzeit-Integration und -Visualisierung mehrerer Datenquellen. Dazu gehören u.a. die stereotaktischen Koordinaten des Zielpunktes, präoperative Bildgebungsdaten wie cMRT- oder cCT-Aufnahmen sowie intraoperative MERs. Durch die Kombination dieser Informationen wird während der Operation ein dreidimensionales Bild erzeugt, das eine präzise Rückmeldung über die aktuelle Lage der Elektrode im Verhältnis zu den anatomischen Zielstrukturen gibt. Die vorgestellte Plattform dient aktuell Forschungszwecken und ist noch nicht für die klinische Anwendung zugelassen (Oxenford et al., 2022).

Zusammenfassend gibt es vielversprechende Ansätze zur intraoperativen Unterstützung der THS, die zukünftig ergänzend genutzt werden könnten. Dazu zählt u.a. die kombinierte intraoperative Anwendung von LL-SSEPs und MERs. Auch Verfahren des maschinellen Lernens zur automatisierten Erkennung STN-spezifischer Entladungsmuster sowie multimodale Visualisierungstools zur Echtzeitintegration verschiedener Datenquellen bieten potenziell neue Möglichkeiten zur Optimierung der intraoperativen Zielpunktlokalisation unter Intubationsnarkose.

4.5 Schlussfolgerungen und Ausblick

Um intraoperative SSEPs künftig effektiver nutzen zu können, bedarf es eines integrativen Ansatzes, der sowohl technische als auch klinisch-praktische Herausforderungen berücksichtigt. Die Signalqualität wird dabei nicht nur durch Störquellen wie elektromagnetische Interferenzen beeinflusst, sondern auch durch patientenabhängige Faktoren wie Sedierung oder Kreislaufveränderungen. Darüber hinaus wirken sich die Wahl der Referenzmethode sowie die verwendeten Stimulationsparameter entscheidend auf die Ableitungen aus.

Für zukünftige Arbeiten erscheint es sinnvoll, den Einfluss der Anästhesie auf SL-SSEPs bei Makroelektroden-Ableitungen im STN sowie weiter den Ursprung des N18/20-Potenzials nach Nervus-medianus-Stimulation zu untersuchen. Zudem erscheint die weitere Erprobung und Standardisierung intraoperativer SSEP-Ableitungen während der STN-THS unter Intubationsnarkose, einschließlich der Evaluation geeigneter Stimulationsparameter, sinnvoll.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die intraoperative Ableitung früher SSEP-Antworten aus dem STN unter Intubationsnarkose grundsätzlich möglich ist, derzeit jedoch keine zuverlässige Unterstützung bei der finalen Elektrodenplatzierung bietet. Zukünftig könnte die Kombination unterschiedlicher Verfahren, etwa LL-SSEPs und MERs, die Zielgenauigkeit unter Intubationsnarkose verbessern. Entscheidend wird dabei die Entwicklung integrierter Systeme sein, die verschiedene Messmethoden in Echtzeit zusammenführen, vergleichbar machen und so eine robuste, patientenunabhängige Entscheidungsgrundlage für die präzise Elektrodenplatzierung schaffen.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Abdulbaki, A., Wohrle, J. C., Blahak, C., Weigel, R., Kollwe, K., Capelle, H. H., Bazner, H., & Krauss, J. K. (2024). Somatosensory evoked potentials recorded from DBS electrodes: the origin of subcortical N18. *J Neural Transm (Vienna)*, 131(4), 359-367. <https://doi.org/10.1007/s00702-024-02752-8>
2. Acharya, J. N., & Acharya, V. J. (2019). Overview of EEG Montages and Principles of Localization. *J Clin Neurophysiol*, 36(5), 325-329. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000538>
3. Ali, Z., & Bithal, P. K. (2015). Intra-operative neurophysiological monitoring. *J Neuroanaesth Crit Care*, 02(03), 179-192. <https://doi.org/10.4103/2348-0548.165035>
4. Amlong, C., Fallahian, W., Becker, A., & Rusy, D. A. (2023). Somatosensory-Evoked Potentials. In C. N. Seubert & J. R. Balzer (Eds.), *Koht, Sloan, Toleikis's Monitoring the Nervous System for Anesthesiologists and Other Health Care Professionals* (pp. 3-19). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-031-09719-5_1
5. Anang, J. B., Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., Romenets, S. R., Latreille, V., Panisset, M., Montplaisir, J., & Postuma, R. B. (2014). Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology*, 83(14), 1253-1260. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000842>
6. Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*, 323(6), 548-560. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>
7. Baker, A., & Widrich, J. (2025). Somatosensory Evoked Potentials. In *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31335078>
8. Banoub, M., Tetzlaff, J. E., & Schubert, A. (2003). Pharmacologic and physiologic influences affecting sensory evoked potentials: implications for perioperative monitoring. *Anesthesiology*, 99(3), 716-737. <https://doi.org/10.1097/00000542-200309000-00029>
9. Beiriger, J., Shandal, V., Sunderlin, J., & Thirumala, P. D. (2022). Somatosensory Evoked Potentials. In S. M. Verst, M. R. Barros, & M. V. C. Maldaun (Eds.), *Intraoperative Monitoring: Neurophysiology and Surgical*

- Approaches* (pp. 165-179). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-95730-8_8
10. Bejjani, B. P., Dormont, D., Pidoux, B., Yelnik, J., Damier, P., Arnulf, I., Bonnet, A. M., Marsault, C., Agid, Y., Philippon, J., & Cornu, P. (2000). Bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease by using three-dimensional stereotactic magnetic resonance imaging and electrophysiological guidance. *J Neurosurg*, *92*(4), 615-625. <https://doi.org/10.3171/jns.2000.92.4.0615>
 11. Ben-Shlomo, Y., Darweesh, S., Llibre-Guerra, J., Marras, C., San Luciano, M., & Tanner, C. (2024). The epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet*, *403*(10423), 283-292. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01419-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01419-8)
 12. Benabid, A. L., Chabardes, S., Mitrofanis, J., & Pollak, P. (2009). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, *8*(1), 67-81. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70291-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70291-6)
 13. Benabid, A. L., Pollak, P., Gao, D., Hoffmann, D., Limousin, P., Gay, E., Payen, I., & Benazzouz, A. (1996). Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg*, *84*(2), 203-214. <https://doi.org/10.3171/jns.1996.84.2.0203>
 14. Benabid, A. L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S., & de Rougemont, J. (1987). Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*, *50*(1-6), 344-346. <https://doi.org/10.1159/000100803>
 15. Benazzouz, A., Breit, S., Koudsie, A., Pollak, P., Krack, P., & Benabid, A. L. (2002). Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *17 Suppl 3*, S145-149. <https://doi.org/10.1002/mds.10156>
 16. Benazzouz, A., Gross, C., Feger, J., Boraud, T., & Bioulac, B. (1993). Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci*, *5*(4), 382-389. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1993.tb00505.x>
 17. Beniczky, S., & Schomer, D. L. (2020). Electroencephalography: basic biophysical and technological aspects important for clinical applications. *Epileptic Disord*, *22*(6), 697-715. <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1217>

18. Birdno, M. J., & Grill, W. M. (2008). Mechanisms of deep brain stimulation in movement disorders as revealed by changes in stimulus frequency. *Neurotherapeutics*, 5(1), 14-25. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2007.10.067>
19. Blasberg, F., Wojtecki, L., Elben, S., Slotty, P. J., Vesper, J., Schnitzler, A., & Groiss, S. J. (2018). Comparison of Awake vs. Asleep Surgery for Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Neuromodulation*, 21(6), 541-547. <https://doi.org/10.1111/ner.12766>
20. Bloem, B. R., Okun, M. S., & Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *Lancet*, 397(10291), 2284-2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X)
21. Bour, L. J., Contarino, M. F., Foncke, E. M., de Bie, R. M., van den Munckhof, P., Speelman, J. D., & Schuurman, P. R. (2010). Long-term experience with intraoperative microrecording during DBS neurosurgery in STN and GPi. *Acta Neurochir (Wien)*, 152(12), 2069-2077. <https://doi.org/10.1007/s00701-010-0835-y>
22. Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24(2), 197-211. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9)
23. Burbaud, P., Courtin, E., Ribot, B., & Guehl, D. (2022). Basal ganglia: From the bench to the bed. *Eur J Paediatr Neurol*, 36, 99-106. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2021.12.002>
24. Burgess, R. C. (2019). Filtering of neurophysiologic signals. *Handb Clin Neurol*, 160, 51-65. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00004-7>
25. Calma, A. D., Triplett, J., Vucic, S., & Yiannikas, C. (2025). Somatosensory evoked potentials: technique, interpretation and clinical applications. *Pract Neurol*, 25(4), 337-344. <https://doi.org/10.1136/pn-2024-004179>
26. Chandran, A. S., Bynevelt, M., & Lind, C. R. (2016). Magnetic resonance imaging of the subthalamic nucleus for deep brain stimulation. *J Neurosurg*, 124(1), 96-105. <https://doi.org/10.3171/2015.1.JNS142066>
27. Chaudhuri, K. R., Rizos, A., & Sethi, K. D. (2013). Motor and nonmotor complications in Parkinson's disease: an argument for continuous drug delivery? *J Neural Transm (Vienna)*, 120(9), 1305-1320. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-0981-5>

28. Chen, P. L., Chen, Y. C., Tu, P. H., Liu, T. C., Chen, M. C., Wu, H. T., Yeap, M. C., Yeh, C. H., Lu, C. S., & Chen, C. C. (2022). Subthalamic high-beta oscillation informs the outcome of deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. *Front Hum Neurosci*, *16*, 958521. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.958521>
29. Chen, R., Berardelli, A., Bhattacharya, A., Bologna, M., Chen, K. S., Fasano, A., Helmich, R. C., Hutchison, W. D., Kamble, N., Kuhn, A. A., Macerollo, A., Neumann, W. J., Pal, P. K., Paparella, G., Suppa, A., & Udupa, K. (2022). Clinical neurophysiology of Parkinson's disease and parkinsonism. *Clin Neurophysiol Pract*, *7*, 201-227. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2022.06.002>
30. Chen, T., Mirzadeh, Z., Chapple, K. M., Lambert, M., Shill, H. A., Moguel-Cobos, G., Troster, A. I., Dhall, R., & Ponce, F. A. (2018). Clinical outcomes following awake and asleep deep brain stimulation for Parkinson disease. *J Neurosurg*, *130*(1), 109-120. <https://doi.org/10.3171/2017.8.JNS17883>
31. Chen, W., Zhang, C., Jiang, N., Jiang, L., Guo, Q., Gu, J., Xian, W., Ling, Y., Liu, Y., Zheng, Y., Wu, L., Yang, C., Xu, S., Hu, Y., Yang, Y., Chen, J., Xuan, R., Liu, Y., Liu, J., & Chen, L. (2023). The efficacy and safety of asleep and awake subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease patients: A 1-year follow-up. *Front Aging Neurosci*, *15*, 1120468. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1120468>
32. Colon, E. J., Boumen-Van den Eerden, C. A., & Cuyten, M. W. (1983). Randomized long interstimuli interval flash-VEP and SSEP. *Acta Neurol Belg*, *83*(4), 177-183. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6659859>
33. Cookson, M. R. (2005). The biochemistry of Parkinson's disease. *Annu Rev Biochem*, *74*, 29-52. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.74.082803.133400>
34. Cracco, R. (1980). Scalp-recorded potentials evoked by median nerve stimulation: subcortical potentials, traveling waves and somatomotor potentials. In *Clinical uses of cerebral, brainstem and spinal somatosensory evoked potentials* (Vol. 7, pp. 1-14). Karger Basel.
35. Cruccu, G., Aminoff, M. J., Curio, G., Guerit, J. M., Kakigi, R., Mauguiere, F., Rossini, P. M., Treede, R. D., & Garcia-Larrea, L. (2008). Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol*, *119*(8), 1705-1719. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.03.016>

36. Dawson, G. D. (1954). A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 6, 65-84. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(54\)90007-3](https://doi.org/10.1016/0013-4694(54)90007-3)
37. de Arruda Serra Gaspar, M. I. F., Cliquet, A., Fernandes Lima, V. M., & de Abreu, D. C. C. (2009). Relationship between median nerve somatosensory evoked potentials and spinal cord injury levels in patients with quadriplegia. *Spinal Cord*, 47(5), 372-378. <https://doi.org/10.1038/sc.2008.147>
38. DeLong, M., & Wichmann, T. (2009). Update on models of basal ganglia function and dysfunction. *Parkinsonism Relat Disord*, 15 Suppl 3(0 3), S237-240. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(09\)70822-3](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(09)70822-3)
39. DeLong, M., & Wichmann, T. (2010). Changing views of basal ganglia circuits and circuit disorders. *Clin EEG Neurosci*, 41(2), 61-67. <https://doi.org/10.1177/155005941004100204>
40. Detsch, O., Vahle-Hinz, C., Kochs, E., Siemers, M., & Bromm, B. (1999). Isoflurane induces dose-dependent changes of thalamic somatosensory information transfer. *Brain Res*, 829(1-2), 77-89. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(99\)01341-4](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(99)01341-4)
41. Djuric, S., Milenkovic, Z., Klopacic-Spevak, M., & Spasic, M. (1992). Somatosensory evoked potential monitoring during intracranial surgery. *Acta Neurochir (Wien)*, 119(1-4), 85-90. <https://doi.org/10.1007/BF01541787>
42. Dong, L., Liu, X., Zhao, L., Lai, Y., Gong, D., Liu, T., & Yao, D. (2019). A Comparative Study of Different EEG Reference Choices for Event-Related Potentials Extracted by Independent Component Analysis. *Front Neurosci*, 13, 1068. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01068>
43. Dorsey, E. R., Sherer, T., Okun, M. S., & Bloem, B. R. (2018). The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis*, 8(s1), S3-S8. <https://doi.org/10.3233/JPD-181474>
44. Fazl, A., & Fleisher, J. (2018). Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review. *Semin Pediatr Neurol*, 25, 2-9. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2017.12.005>
45. Fejeran, J., Salazar, F., Alvarez, C. M., & Jahangiri, F. R. (2022). Deep Brain Stimulation and Microelectrode Recording for the Treatment of Parkinson's Disease. *Cureus*, 14(8), e27887. <https://doi.org/10.7759/cureus.27887>

46. Frequin, H. L., Bot, M., Dilai, J., Scholten, M. N., Postma, M., Bour, L. J., Contarino, M. F., de Bie, R. M. A., Schuurman, P. R., & van den Munckhof, P. (2020). Relative Contribution of Magnetic Resonance Imaging, Microelectrode Recordings, and Awake Test Stimulation in Final Lead Placement during Deep Brain Stimulation Surgery of the Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease. *Stereotact Funct Neurosurg*, 98(2), 118-128. <https://doi.org/10.1159/000505710>
47. Fries, P. (2009). Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation. *Annu Rev Neurosci*, 32, 209-224. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135603>
48. Fustes, O. J. H., Kay, C. S. K., Lorenzoni, P. J., Ducci, R. D., Werneck, L. C., & Scola, R. H. (2021). Somatosensory evoked potentials in clinical practice: a review. *Arq Neuropsiquiatr*, 79(9), 824-831. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0427>
49. Gardner, J. (2013). A history of deep brain stimulation: Technological innovation and the role of clinical assessment tools. *Soc Stud Sci*, 43(5), 707-728. <https://doi.org/10.1177/0306312713483678>
50. Gerfen, C. R., & Surmeier, D. J. (2011). Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annu Rev Neurosci*, 34, 441-466. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113641>
51. Ghiglione, P., Mutani, R., & Chio, A. (2005). Cogwheel rigidity. *Arch Neurol*, 62(5), 828-830. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.5.828>
52. Goedert, M., Jakes, R., & Spillantini, M. G. (2017). The Synucleinopathies: Twenty Years On. *J Parkinsons Dis*, 7(s1), S51-S69. <https://doi.org/10.3233/JPD-179005>
53. Gomez-Benito, M., Granado, N., Garcia-Sanz, P., Michel, A., Dumoulin, M., & Moratalla, R. (2020). Modeling Parkinson's Disease With the Alpha-Synuclein Protein. *Front Pharmacol*, 11, 356. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00356>
54. Grill, W. M., Snyder, A. N., & Miocinovic, S. (2004). Deep brain stimulation creates an informational lesion of the stimulated nucleus. *Neuroreport*, 15(7), 1137-1140. <https://doi.org/10.1097/00001756-200405190-00011>
55. Guzzi, G., Ricciuti, R. A., Della Torre, A., Lo Turco, E., Lavano, A., Longhini, F., & La Torre, D. (2024). Intraoperative Neurophysiological Monitoring in Neurosurgery. *J Clin Med*, 13(10). <https://doi.org/10.3390/jcm13102966>

56. Hajra, S. G., Liu, C. C., Fickling, S. D., Pawlowski, G. M., Song, X., & D'Arcy, R. C. N. (2021). Event Related Potential Signal Capture Can Be Enhanced through Dynamic SNR-Weighted Channel Pooling. *Sensors*, 21(21).
57. Hanajima, R., Dostrovsky, J. O., Lozano, A. M., Hutchison, W. D., Davis, K. D., Chen, R., & Ashby, P. (2004). Somatosensory evoked potentials (SEPs) recorded from deep brain stimulation (DBS) electrodes in the thalamus and subthalamic nucleus (STN). *Clin Neurophysiol*, 115(2), 424-434. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.09.027>
58. Hariz, M., & Blomstedt, P. (2022). Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Intern Med*, 292(5), 764-778. <https://doi.org/10.1111/joim.13541>
59. Hartmann, C. J., Fliegen, S., Groiss, S. J., Wojtecki, L., & Schnitzler, A. (2019). An update on best practice of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord*, 12, 1756286419838096. <https://doi.org/10.1177/1756286419838096>
60. Hayes, M. T. (2019). Parkinson's Disease and Parkinsonism. *Am J Med*, 132(7), 802-807. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.03.001>
61. Herrington, T. M., Cheng, J. J., & Eskandar, E. N. (2016). Mechanisms of deep brain stimulation. *J Neurophysiol*, 115(1), 19-38. <https://doi.org/10.1152/jn.00281.2015>
62. Hertel, F., Zuchner, M., Weimar, I., Gemmar, P., Noll, B., Bettag, M., & Decker, C. (2006). Implantation of electrodes for deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease with the aid of intraoperative microrecording under general anesthesia. *Neurosurgery*, 59(5), E1138; discussion E1138. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000245603.77075.55>
63. Hornyak, M., Rovit, R. L., Simon, A. S., & Couldwell, W. T. (2001). Irving S. Cooper and the early surgical management of movement disorders. Video history. *Neurosurg Focus*, 11(2), E6. <https://doi.org/10.3171/foc.2001.11.2.7>
64. Hu, S., Lai, Y., Valdes-Sosa, P. A., Bringas-Vega, M. L., & Yao, D. (2018). How do reference montage and electrodes setup affect the measured scalp EEG potentials? *J Neural Eng*, 15(2), 026013. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aaa13f>

65. Hu, S., Yao, D., Bringas-Vega, M. L., Qin, Y., & Valdes-Sosa, P. A. (2019). The Statistics of EEG Unipolar References: Derivations and Properties. *Brain Topogr*, 32(4), 696-703. <https://doi.org/10.1007/s10548-019-00706-y>
66. Islam, M. K., Rastegarnia, A., & Yang, Z. (2016). Methods for artifact detection and removal from scalp EEG: A review. *Neurophysiol Clin*, 46(4-5), 287-305. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2016.07.002>
67. Izzo, A., Piano, C., D'Ercole, M., D'Alessandris, Q. G., Tufo, T., Fuggetta, M. F., Figa, F., Martinelli, R., Obersnel, M., Pambianco, F., Bove, F., Perotti, V., Bentivoglio, A. R., Olivi, A., & Montano, N. (2024). Intraoperative microelectrode recording during asleep deep brain stimulation of subthalamic nucleus for Parkinson Disease. A case series with systematic review of the literature. *Neurosurg Rev*, 47(1), 342. <https://doi.org/10.1007/s10143-024-02563-1>
68. Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79(4), 368-376. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>
69. Jasper, H. H. (1958). Ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 10, 371-375.
70. Jost, S. T., Kaldenbach, M. A., Antonini, A., Martinez-Martin, P., Timmermann, L., Odin, P., Katzenschlager, R., Borgohain, R., Fasano, A., Stocchi, F., Hattori, N., Kukkle, P. L., Rodriguez-Violante, M., Falup-Pecurariu, C., Schade, S., Petry-Schmelzer, J. N., Metta, V., Weintraub, D., Deuschl, G., . . . Movement Disorders Society Non-Motor Parkinson Disease Study, G. (2023). Levodopa Dose Equivalency in Parkinson's Disease: Updated Systematic Review and Proposals. *Mov Disord*, 38(7), 1236-1252. <https://doi.org/10.1002/mds.29410>
71. Kann, S. J., Chang, C., Manza, P., & Leung, H. C. (2020). Akinetic rigid symptoms are associated with decline in a cortical motor network in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*, 6, 19. <https://doi.org/10.1038/s41531-020-00120-3>
72. Khosravi, M., Atashzar, S. F., Gilmore, G., Jog, M. S., & Patel, R. V. (2020). Intraoperative Localization of STN During DBS Surgery Using a Data-Driven Model. *IEEE J Transl Eng Health Med*, 8, 2500309. <https://doi.org/10.1109/JTEHM.2020.2969152>

73. Kinfe, T. M., & Vesper, J. (2013). The impact of multichannel microelectrode recording (MER) in deep brain stimulation of the basal ganglia. *Acta Neurochir Suppl*, 117, 27-33. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1482-7_5
74. Kitagawa, M., Murata, J., Uesugi, H., Hanajima, R., Ugawa, Y., & Saito, H. (2007). Characteristics and distribution of somatosensory evoked potentials in the subthalamic region. *J Neurosurg*, 107(3), 548-554. <https://doi.org/10.3171/JNS-07/09/0548>
75. Kivrak, B. G., & Erzurumlu, R. S. (2013). Development of the principal nucleus trigeminal lemniscal projections in the mouse. *J Comp Neurol*, 521(2), 299-311. <https://doi.org/10.1002/cne.23183>
76. Klem, G. H. (1999). The ten-twenty electrode system of the international federation. The international federation of clinical neurophysiology. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.*, 52, 3-6.
77. Klostermann, F., Vesper, J., & Curio, G. (2003). Identification of target areas for deep brain stimulation in human basal ganglia substructures based on median nerve sensory evoked potential criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74(8), 1031-1035. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.8.1031>
78. Kocabicak, E., Alptekin, O., Aygun, D., Yildiz, O., & Temel, Y. (2019). Microelectrode Recording for Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Patients with Advanced Parkinson's Disease: Advantage or Loss of Time? *Turk Neurosurg*, 29(5), 677-682. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.23307-18.3>
79. Kochanski, R. B., & Sani, S. (2018). Awake versus Asleep Deep Brain Stimulation Surgery: Technical Considerations and Critical Review of the Literature. *Brain Sci*, 8(1). <https://doi.org/10.3390/brainsci8010017>
80. Krack, P., Fraix, V., Mendes, A., Benabid, A. L., & Pollak, P. (2002). Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 17 Suppl 3, S188-197. <https://doi.org/10.1002/mds.10163>
81. Kruger, M. T., Kurtev-Rittstieg, R., Kagi, G., Naseri, Y., Hagele-Link, S., & Brugger, F. (2020). Evaluation of Automatic Segmentation of Thalamic Nuclei through Clinical Effects Using Directional Deep Brain Stimulation Leads: A Technical Note. *Brain Sci*, 10(9). <https://doi.org/10.3390/brainsci10090642>

82. Kuhn, A. A., Trottenberg, T., Kivi, A., Kupsch, A., Schneider, G. H., & Brown, P. (2005). The relationship between local field potential and neuronal discharge in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol*, *194*(1), 212-220. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2005.02.010>
83. Kulcsarova, K., Skorvanek, M., Postuma, R. B., & Berg, D. (2024). Defining Parkinson's Disease: Past and Future. *J Parkinsons Dis*, *14*(s2), S257-S271. <https://doi.org/10.3233/JPD-230411>
84. Lanciego, J. L., Luquin, N., & Obeso, J. A. (2012). Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med*, *2*(12), a009621. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009621>
85. Lashuel, H. A., Overk, C. R., Oueslati, A., & Masliah, E. (2013). The many faces of alpha-synuclein: from structure and toxicity to therapeutic target. *Nat Rev Neurosci*, *14*(1), 38-48. <https://doi.org/10.1038/nrn3406>
86. Lee, K. J., Shim, I., Sung, J. H., Hong, J. T., Kim, I. S., & Cho, C. B. (2017). Striatal Glutamate and GABA after High Frequency Subthalamic Stimulation in Parkinsonian Rat. *J Korean Neurosurg Soc*, *60*(2), 138-145. <https://doi.org/10.3340/jkns.2016.0202.020>
87. Leeman, S. A. (2007). SSEPs: from limb to cortex. *Am J Electroneurodiagnostic Technol*, *47*(3), 165-177. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17982845>
88. Lei, X., & Liao, K. (2017). Understanding the Influences of EEG Reference: A Large-Scale Brain Network Perspective. *Front Neurosci*, *11*, 205. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00205>
89. Lettieri, C., Rinaldo, S., Devigili, G., Pauletto, G., Verriello, L., Budai, R., Fadiga, L., Oliynyk, A., Mondani, M., D'Auria, S., Skrap, M., & Eleopra, R. (2012). Deep brain stimulation: Subthalamic nucleus electrophysiological activity in awake and anesthetized patients. *Clin Neurophysiol*, *123*(12), 2406-2413. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.04.027>
90. Limousin, P., Krack, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Ardouin, C., Hoffmann, D., & Benabid, A. L. (1998). Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*, *339*(16), 1105-1111. <https://doi.org/10.1056/NEJM199810153391603>
91. Liu, Y., Postupna, N., Falkenberg, J., & Anderson, M. E. (2008). High frequency deep brain stimulation: what are the therapeutic mechanisms?

- Neurosci Biobehav Rev*, 32(3), 343-351.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.10.007>
92. Louis, E. D., Tang, M. X., Cote, L., Alfaró, B., Mejia, H., & Marder, K. (1999). Progression of parkinsonian signs in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 56(3), 334-337. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.334>
93. Luck, S. J. (2014). *An introduction to the event-related potential technique*. MIT press.
94. MacDonald, D. B., Dong, C., Quatrone, R., Sala, F., Skinner, S., Soto, F., & Szelenyi, A. (2019). Recommendations of the International Society of Intraoperative Neurophysiology for intraoperative somatosensory evoked potentials. *Clin Neurophysiol*, 130(1), 161-179. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.10.008>
95. Macerollo, A., Chen, J. C., Korlipara, P., Foltynie, T., Rothwell, J., Edwards, M. J., & Kilner, J. M. (2016). Dopaminergic treatment modulates sensory attenuation at the onset of the movement in Parkinson's disease: A test of a new framework for bradykinesia. *Mov Disord*, 31(1), 143-146. <https://doi.org/10.1002/mds.26493>
96. Machado, A., Rezai, A. R., Kopell, B. H., Gross, R. E., Sharan, A. D., & Benabid, A. L. (2006). Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical technique and perioperative management. *Mov Disord*, 21 Suppl 14, S247-258. <https://doi.org/10.1002/mds.20959>
97. Marmor, O., Valsky, D., Joshua, M., Bick, A. S., Arkadir, D., Tamir, I., Bergman, H., Israel, Z., & Eitan, R. (2017). Local vs. volume conductance activity of field potentials in the human subthalamic nucleus. *J Neurophysiol*, 117(6), 2140-2151. <https://doi.org/10.1152/jn.00756.2016>
98. Marogianni, C., Sokratous, M., Dardiotis, E., Hadjigeorgiou, G. M., Bogdanos, D., & Xiromerisiou, G. (2020). Neurodegeneration and Inflammation-An Interesting Interplay in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*, 21(22). <https://doi.org/10.3390/ijms21228421>
99. Mecarelli, O. (2019). Electrode Placement Systems and Montages. In O. Mecarelli (Ed.), *Clinical Electroencephalography* (pp. 35-52). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-04573-9_4
100. Mehra, S., Sahay, S., & Maji, S. K. (2019). alpha-Synuclein misfolding and aggregation: Implications in Parkinson's disease pathogenesis. *Biochim*

- Biophys Acta Proteins Proteom*, 1867(10), 890-908.
<https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2019.03.001>
101. Michelmann, S., Treder, M. S., Griffiths, B., Kerren, C., Roux, F., Wimber, M., Rollings, D., Sawlani, V., Chelvarajah, R., Gollwitzer, S., Kreiselmeier, G., Hamer, H., Bowman, H., Staresina, B., & Hanslmayr, S. (2018). Data-driven re-referencing of intracranial EEG based on independent component analysis (ICA). *J Neurosci Methods*, 307, 125-137.
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2018.06.021>
102. Milosevic, L., Kalia, S. K., Hodaie, M., Lozano, A. M., Fasano, A., Popovic, M. R., & Hutchison, W. D. (2018). Neuronal inhibition and synaptic plasticity of basal ganglia neurons in Parkinson's disease. *Brain*, 141(1), 177-190.
<https://doi.org/10.1093/brain/awx296>
103. Mirzadeh, Z., Chapple, K., Lambert, M., Dhall, R., & Ponce, F. A. (2014). Validation of CT-MRI fusion for intraoperative assessment of stereotactic accuracy in DBS surgery. *Mov Disord*, 29(14), 1788-1795.
<https://doi.org/10.1002/mds.26056>
104. Morris, H. R., Spillantini, M. G., Sue, C. M., & Williams-Gray, C. H. (2024). The pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet*, 403(10423), 293-304.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01478-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01478-2)
105. Murata, J., Kitagawa, M., Uesugi, H., Saito, H., Iwasaki, Y., Kikuchi, S., Tashiro, K., & Sawamura, Y. (2003). Electrical stimulation of the posterior subthalamic area for the treatment of intractable proximal tremor. *J Neurosurg*, 99(4), 708-715. <https://doi.org/10.3171/jns.2003.99.4.0708>
106. Muzyka, I. M., & Estephan, B. (2019). Somatosensory evoked potentials. *Handb Clin Neurol*, 160, 523-540. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00035-7>
107. Nikolov, P., Heil, V., Hartmann, C. J., Ivanov, N., Sloty, P. J., Vesper, J., Schnitzler, A., & Groiss, S. J. (2022). Motor Evoked Potentials Improve Targeting in Deep Brain Stimulation Surgery. *Neuromodulation*, 25(6), 888-894. <https://doi.org/10.1111/ner.13386>
108. Nitzschke, R., Hansen-Algenstaedt, N., Regelsberger, J., Goetz, A. E., & Goepfert, M. S. (2012). [Intraoperative electrophysiological monitoring with evoked potentials]. *Anaesthesist*, 61(4), 320-335.

elektrophysiologisches Monitoring mit evozierten Potenzialen.)

109. Nuber, S., Rajsombath, M., Minakaki, G., Winkler, J., Muller, C. P., Ericsson, M., Caldarone, B., Dettmer, U., & Selkoe, D. J. (2018). Abrogating Native alpha-Synuclein Tetramers in Mice Causes a L-DOPA-Responsive Motor Syndrome Closely Resembling Parkinson's Disease. *Neuron*, *100*(1), 75-90 e75. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.09.014>
110. Nunez, P. L., & Srinivasan, R. (2006). *Electric Fields of the Brain: The Neurophysics of EEG* (2 ed.). Oxford University Press.
111. Oxenford, S., Roediger, J., Neudorfer, C., Milosevic, L., Guttler, C., Spindler, P., Vajkoczy, P., Neumann, W. J., Kuhn, A., & Horn, A. (2022). Lead-OR: A multimodal platform for deep brain stimulation surgery. *Elife*, *11*. <https://doi.org/10.7554/eLife.72929>
112. Passmore, S. R., Murphy, B., & Lee, T. D. (2014). The origin, and application of somatosensory evoked potentials as a neurophysiological technique to investigate neuroplasticity. *J Can Chiropr Assoc*, *58*(2), 170-183. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24932021>
113. Pesenti, A., Priori, A., Locatelli, M., Egidi, M., Rampini, P., Tamma, F., Caputo, E., Chiesa, V., & Barbieri, S. (2003). Subthalamic somatosensory evoked potentials in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *18*(11), 1341-1345. <https://doi.org/10.1002/mds.10519>
114. Pickard, A. A., & Skidmore, C. T. (2019). Montages for Invasive Monitoring. *J Clin Neurophysiol*, *36*(5), 337-344. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000619>
115. Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A.-E., & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, *3*(1), 17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
116. Pollak, P., Benabid, A. L., Gross, C., Gao, D. M., Laurent, A., Benazzouz, A., Hoffmann, D., Gentil, M., & Perret, J. (1993). [Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease]. *Rev Neurol (Paris)*, *149*(3), 175-176. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8235208> (Effets de la stimulation du noyau sous-thalamique dans la maladie de Parkinson.)
117. Pollak, P., Krack, P., Fraix, V., Mendes, A., Moro, E., Chabardes, S., & Benabid, A. L. (2002). Intraoperative micro- and macrostimulation of the

- subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 17 Suppl 3, S155-161. <https://doi.org/10.1002/mds.10158>
118. Poornima, S., Ali, S. S., Balaji, P. A., Shankar, V., & Kutty, K. (2013). Median nerve somatosensory evoked potentials in medical students: Normative data. *Adv Biomed Res*, 2, 56. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.115797>
119. Prasad, A. A., & Wallen-Mackenzie, A. (2024). Architecture of the subthalamic nucleus. *Commun Biol*, 7(1), 78. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-05691-4>
120. Qian, K., Wang, J., Rao, J., Zhang, P., Sun, Y., Hu, W., Hao, J., Jiang, X., & Fu, P. (2023). Intraoperative microelectrode recording under general anesthesia guided subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease: One institution's experience. *Front Neurol*, 14, 1117681. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1117681>
121. Rabai, F., Sloan, T. B., & Seubert, C. N. (2023). Optimization of Intraoperative Neurophysiological Monitoring Through Anesthetic Management. In C. N. Seubert & J. R. Balzer (Eds.), *Koht, Sloan, Toleikis's Monitoring the Nervous System for Anesthesiologists and Other Health Care Professionals* (pp. 361-392). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-031-09719-5_17
122. Ramantani, G., Maillard, L., & Koessler, L. (2016). Correlation of invasive EEG and scalp EEG. *Seizure*, 41, 196-200. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.05.018>
123. Raz, A., Eimerl, D., Zaidel, A., Bergman, H., & Israel, Z. (2010). Propofol decreases neuronal population spiking activity in the subthalamic nucleus of Parkinsonian patients. *Anesth Analg*, 111(5), 1285-1289. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181f565f2>
124. Rocha, G. S., Freire, M. A. M., Britto, A. M., Paiva, K. M., Oliveira, R. F., Fonseca, I. A. T., Araujo, D. P., Oliveira, L. C., Guzen, F. P., Morais, P., & Cavalcanti, J. (2023). Basal ganglia for beginners: the basic concepts you need to know and their role in movement control. *Front Syst Neurosci*, 17, 1242929. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2023.1242929>

125. Roth, R. H., & Ding, J. B. (2024). Cortico-basal ganglia plasticity in motor learning. *Neuron*, *112*(15), 2486-2502. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2024.06.014>
126. Sanger, T. D., Delgado, M. R., Gaebler-Spira, D., Hallett, M., Mink, J. W., & Disorders, T. F. o. C. M. (2003). Classification and Definition of Disorders Causing Hypertonia in Childhood. *Pediatrics*, *111*(1), e89-e97. <https://doi.org/10.1542/peds.111.1.e89>
127. Schaltenbrand, G. (1977). Atlas for stereotaxy of the human brain. *Georg Thieme Publishers*.
128. Seeck, M., Koessler, L., Bast, T., Leijten, F., Michel, C., Baumgartner, C., He, B., & Beniczky, S. (2017). The standardized EEG electrode array of the IFCN. *Clin Neurophysiol*, *128*(10), 2070-2077. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.254>
129. Shahriari, Y., Besio, W., Hosni, S. I., Hillary Zisk, A., Borgheai, S. B., Deligani, R. J., & McLinden, J. (2020). Electroencephalography. In L. Guo (Ed.), *Neural Interface Engineering: Linking the Physical World and the Nervous System* (pp. 1-16). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-41854-0_1
130. Shea, J. M., Feigen, C. M., Eskandar, E. N., & Killian, N. J. (2025). Mechanisms of DBS: from informational lesions to circuit modulation and implications in OCD. *Front Hum Neurosci*, *19*, 1492744. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2025.1492744>
131. Sheshadri, V., Rowland, N. C., Mehta, J., Englesakis, M., Manninen, P., & Venkatraghavan, L. (2017). Comparison of General and Local Anesthesia for Deep Brain Stimulator Insertion: A Systematic Review. *Can J Neurol Sci*, *44*(6), 697-704. <https://doi.org/10.1017/cjn.2017.224>
132. Shi, H., Pattnaik, A. R., Aguila, C., Lucas, A., Sinha, N., Prager, B., Mojena, M., Gallagher, R., Parashos, A., Bonilha, L., Gleichgerrcht, E., Davis, K. A., Litt, B., & Conrad, E. C. (2024). Utility of intracranial EEG networks depends on re-referencing and connectivity choice. *Brain Commun*, *6*(3), fcae165. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcae165>
133. Singh, H., Vogel, R. W., Lober, R. M., Doan, A. T., Matsumoto, C. I., Kenning, T. J., & Evans, J. J. (2016). Intraoperative Neurophysiological Monitoring for Endoscopic Endonasal Approaches to the Skull Base: A

- Technical Guide. *Scientifica (Cairo)*, 2016, 1751245.
<https://doi.org/10.1155/2016/1751245>
134. Sloan, T. B., & Heyer, E. J. (2002). Anesthesia for intraoperative neurophysiologic monitoring of the spinal cord. *J Clin Neurophysiol*, 19(5), 430-443. <https://doi.org/10.1097/00004691-200210000-00006>
135. Slotty, P. J., Wille, C., Kinfe, T. M., & Vesper, J. (2014). Continuous perioperative apomorphine in deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *Br J Neurosurg*, 28(3), 378-382. <https://doi.org/10.3109/02688697.2013.841859>
136. Sonoo, M. (2000). Anatomic origin and clinical application of the widespread N18 potential in median nerve somatosensory evoked potentials. *J Clin Neurophysiol*, 17(3), 258-268. <https://doi.org/10.1097/00004691-200005000-00004>
137. Stegeman, D. F., Dumitru, D., King, J. C., & Roeleveld, K. (1997). Near- and far-fields: source characteristics and the conducting medium in neurophysiology. *J Clin Neurophysiol*, 14(5), 429-442. <https://doi.org/10.1097/00004691-199709000-00009>
138. Sterio, D., Zonenshayn, M., Mogilner, A. Y., Rezai, A. R., Kiproviski, K., Kelly, P. J., & Beric, A. (2002). Neurophysiological refinement of subthalamic nucleus targeting. *Neurosurgery*, 50(1), 58-67; discussion 67-59. <https://doi.org/10.1097/00006123-200201000-00012>
139. Stöhr, M. (2005). Somatosensible Reizantworten von Nerven, Rückenmark und Gehirn (SEP). In M. a. D. Stöhr, J. and Buettner, U. W. and Hess, C. W. (Ed.), *Evozierte Potenziale*. Springer.
140. Sun, S. P., Phang, C. R., Tzou, S. C., Chen, C. M., & Ko, L. W. (2023). Integration of MRI and somatosensory evoked potentials facilitate diagnosis of spinal cord compression. *Sci Rep*, 13(1), 7861. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34832-2>
141. Tanner, C. M., & Ostrem, J. L. (2024). Parkinson's Disease. *N Engl J Med*, 391(5), 442-452. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2401857>
142. Temel, Y., Wilbrink, P., Duits, A., Boon, P., Tromp, S., Ackermans, L., van Kranen-Mastenbroek, V., Weber, W., & Visser-Vandewalle, V. (2007). Single electrode and multiple electrode guided electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *Neurosurgery*, 61(5)

- Suppl 2), 346-355; discussion 355-347.
<https://doi.org/10.1227/01.neu.0000303993.82149.98>
143. Toleikis, J. R., Pace, C., Jahangiri, F. R., Hemmer, L. B., & Toleikis, S. C. (2024). Intraoperative somatosensory evoked potential (SEP) monitoring: an updated position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. *J Clin Monit Comput*, 38(5), 1003-1042.
<https://doi.org/10.1007/s10877-024-01201-x>
144. Trenado, C., Elben, S., Friggemann, L., Groiss, S. J., Vesper, J., Schnitzler, A., & Wojtecki, L. (2018). Intraoperative Localization of the Subthalamic Nucleus Using Long-Latency Somatosensory Evoked Potentials. *Neuromodulation*, 21(6), 582-587.
<https://doi.org/10.1111/ner.12727>
145. Trenado, C., Elben, S., Friggemann, L., Gruhn, S., Groiss, S. J., Vesper, J., Schnitzler, A., & Wojtecki, L. (2017). Long-Latency Somatosensory Evoked Potentials of the Subthalamic Nucleus in Patients with Parkinson's Disease. *PLoS One*, 12(1), e0168151. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168151>
146. van den Munckhof, P., Bot, M., & Schuurman, P. R. (2021). Targeting of the Subthalamic Nucleus in Patients with Parkinson's Disease Undergoing Deep Brain Stimulation Surgery. *Neurology and Therapy*, 10(1), 61-73.
<https://doi.org/10.1007/s40120-021-00233-8>
147. Villar-Pique, A., Lopes da Fonseca, T., & Outeiro, T. F. (2016). Structure, function and toxicity of alpha-synuclein: the Bermuda triangle in synucleinopathies. *J Neurochem*, 139 Suppl 1, 240-255.
<https://doi.org/10.1111/jnc.13249>
148. Vinke, R. S., Selvaraj, A. K., Geerlings, M., Georgiev, D., Sadikov, A., Kubben, P. L., Doorduyn, J., Praamstra, P., Bloem, B. R., Bartels, R., & Esselink, R. A. J. (2022). The Role of Microelectrode Recording and Stereotactic Computed Tomography in Verifying Lead Placement During Awake MRI-Guided Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*, 12(4), 1269-1278.
<https://doi.org/10.3233/JPD-223149>
149. Wakabayashi, K., Tanji, K., Odagiri, S., Miki, Y., Mori, F., & Takahashi, H. (2013). The Lewy body in Parkinson's disease and related neurodegenerative

- disorders. *Mol Neurobiol*, 47(2), 495-508. <https://doi.org/10.1007/s12035-012-8280-y>
150. Wales, P., Pinho, R., Lazaro, D. F., & Outeiro, T. F. (2013). Limelight on alpha-synuclein: pathological and mechanistic implications in neurodegeneration. *J Parkinsons Dis*, 3(4), 415-459. <https://doi.org/10.3233/JPD-130216>
151. Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, 130(Pt 7), 1787-1798. <https://doi.org/10.1093/brain/awm111>
152. Wu, D. (2018). Hearing the Sound in the Brain: Influences of Different EEG References. *Front Neurosci*, 12, 148. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00148>
153. Xu, L., & Pu, J. (2016). Alpha-Synuclein in Parkinson's Disease: From Pathogenetic Dysfunction to Potential Clinical Application. *Parkinsons Dis*, 2016, 1720621. <https://doi.org/10.1155/2016/1720621>
154. Yao, D., Qin, Y., Hu, S., Dong, L., Bringas Vega, M. L., & Valdes Sosa, P. A. (2019). Which Reference Should We Use for EEG and ERP practice? *Brain Topogr*, 32(4), 530-549. <https://doi.org/10.1007/s10548-019-00707-x>
155. Yeoh, T. Y., Manninen, P., Kalia, S. K., & Venkatraghavan, L. (2017). Anesthesia considerations for patients with an implanted deep brain stimulator undergoing surgery: a review and update. *Can J Anaesth*, 64(3), 308-319. <https://doi.org/10.1007/s12630-016-0794-8> (Considerations anesthésiques pour les patients chirurgicaux chez lesquels un dispositif de stimulation cérébrale profonde est implanté: compte rendu et mise à jour.)
156. Young, C. B., Reddy, V., & Sonne, J. (2025). Neuroanatomy, Basal Ganglia. In *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30725826>
157. Zeiler, F. A., Wilkinson, M., & Krcek, J. P. (2013). Subthalamic nucleus deep brain stimulation: an invaluable role for MER. *Can J Neurol Sci*, 40(4), 572-575. <https://doi.org/10.1017/s0317167100014682>
158. Zhang, F., Wang, F., Li, W., Wang, N., Han, C., Fan, S., Li, P., Xu, L., Zhang, J., & Meng, F. (2021). Relationship between electrode position of deep brain stimulation and motor symptoms of Parkinson's disease. *BMC Neurol*, 21(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02148-1>

159. Zhao, G. R., Cheng, Y. F., Feng, K. K., Wang, M., Wang, Y. G., Wu, Y. Z., & Yin, S. Y. (2022). Clinical Study of Intraoperative Microelectrode Recordings during Awake and Asleep Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: A Retrospective Cohort Study. *Brain Sci*, 12(11). <https://doi.org/10.3390/brainsci12111469>

6 Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Vereinfachte Darstellung des kortiko-striato-thalamo-kortikalen Netzwerks am Beispiel der motorischen Schleife.....	5
Abb. 2:	Vereinfachte schematische Abbildung der stereotaktischen Zielpunktlokalisation im Rahmen der THS.....	22
Abb. 3:	Schematische Darstellung der <i>Ben-Gun</i> -Konfiguration.....	24
Abb. 4:	Vereinfachte Darstellung einer MikroMakro-Elektrode.....	2
Abb. 5:	Schematische Darstellung der Elektroden-Anordnung gemäß dem 10-20 System.....	27
Abb. 6:	SSEP-Ableitungen über die Makro-Elektrode.....	28
Abb. 7:	Exemplarische Visualisierung einer SSEP-Ableitung mit Mehrkanal-Diagrammen.....	31
Abb. 8:	Histogramm der frühen SSEP-Antworten.....	35
Abb. 9A-F:	Quantil-Quantil-Diagramme zur Prüfung der Normalverteilungsannahme der SSEP-	

Amplituden.....	38
Abb. 10: Boxplots der Rangwerte der SSEP-Amplituden über die Trajekte Anterior, Zentral und Posterior.....	41

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Patientendaten.....	19
Tabelle 2: Anzahl der Messungen und Nachweisbarkeit früher SSEP- Antworten nach Hemisphäre und Messhöhe.....	32
Tabelle 3: Messverteilung und Nachweisrate früher SSEP-Antworten pro Trajekt (absolut und prozentual).....	33
Tabelle 4: Verteilung früher SSEP-Antworten nach Trajekt, Hemisphäre und Messhöhe.....	34
Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzzeiten früher SSEP-Antworten (in ms), getrennt nach Hemisphäre und Messhöhe.....	36
Tabelle 6: Ergebnisse des Shapiro-Wilk-Tests zur Prüfung der Normalverteilungsannahme der SSEP-Amplituden.....	37
Tabelle 7: Ergebnisse des Skillings-Mack-Tests.....	4

Danksagung

An erster Stelle gilt mein besonderer Dank meinem Erstbetreuer PD Dr. med. Christian Hartmann, der mich über die Jahre hinweg mit großem Engagement, fachlicher Expertise und geduldiger Unterstützung begleitet hat. Seine wertvolle Wissensvermittlung und sein stetiges Interesse an meinem Fortschritt haben diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht.

Ebenso danke ich meinem Zweitbetreuer Prof. Dr. med. Philipp Slotty, für die Co-Betreuung und die wertvollen Einblicke in die Operationen der Tiefen Hirnstimulation. Während dieser Zeit hatte ich die Gelegenheit, die klinisch-praktischen Aspekte aus nächster Nähe kennenzulernen und meine Daten zu erheben.

Mein Dank gilt auch Univ.-Prof. Dr. Alfons Schnitzler für die Möglichkeit, meine Dissertation an seinem Institut durchführen zu dürfen.

Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Stefan Jun Groß, Herrn Dr. med. Petyo Nikolov und Frau Silja Querbach, die mich bei Fragen unterstützt haben.

Mein großer Dank gilt auch den Patientinnen und Patienten, die sich bereit erklärt haben, an dieser Arbeit teilzunehmen.

Zum Schluss bedanke ich mich von Herzen bei meiner Familie und meinem Freund Erhan für ihre Unterstützung, ihre Zuversicht und ihre verständnisvolle Geduld. Sie haben mir auf dem Weg zur Promotion viel Kraft geschenkt.