

Aus der Klinik für Neurologie

(Direktor: Prof. Dr. med. Günther Deuschl)

Im Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Kiel

an der Christian- Albrechts- Universität zu Kiel

**EINFLUSS DER INTRAOPERATIVEN
NEUROPHYSIOLOGISCHEN ZIELPUNKTBESTIMMUNG AUF DEN
LANGZEIT- EFFEKT DER TIEFEN HIRNSTIMULATION
BEI PATIENTEN MIT MORBUS PARKINSON**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät

der Christian- Albrechts- Universität zu Kiel

vorgelegt von

BARBARA HERZOG, geb. PFEIFFER

aus **BAD FALLINGBOSTEL**

Kiel 2010

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Jens Volkmann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Josef Aldenhoff

Tag der mündlichen Prüfung: 26.10.2011

Zum Druck genehmigt, Kiel den

gez.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	6
1.1.	Therapieoptionen zur Behandlung des Morbus Parkinson	6
1.2.	Stellenwert der tiefen Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus bei der Behandlung des Morbus Parkinson	8
1.3.	Wirkmechanismus der tiefen Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus	8
1.4.	Indikationsstellung für tiefe Hirnstimulation	10
1.5.	Klinisches Ergebnis der tiefen Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus	11
1.6.	Faktoren, die den Therapieerfolg der tiefen Hirnstimulation beeinflussen	13
1.7.	Fragestellung	16
2.	Methodik	17
2.1.	Beteiligte Zentren	17
2.2.	Indikationsstellung zur Durchführung einer tiefen Hirnstimulation	17
2.3.	Zielpunktplanung	19
2.4.	Intraoperative neurophysiologische Zielpunktbestimmung	21
2.5.	Postoperatives Management der Patienten	25
2.6.	Prä- und postoperative Evaluation der motorischen Symptome	27
2.6.1.	<i>Untersuchungszeitpunkte</i>	27
2.6.2.	<i>Erfassung der postoperativen Komplikationen</i>	27
2.6.3.	<i>Skalen zur prä- und postoperativen Evaluation der motorischen Symptome</i>	27
2.6.4.	<i>Durchführung des präoperativen Levodopa- Tests</i>	29
2.6.5.	<i>Postoperative Evaluierung des motorischen Zustands</i>	30
2.6.6.	<i>Erfassung der Daten</i>	30
2.6.7.	<i>Normierung der Daten und statistische Auswertung</i>	31
2.7.	Statistische Auswertung	32
3.	Ergebnisse	33
3.1.	Patientencharakteristika	33
3.1.1.	<i>Zentrum 1</i>	33
3.1.2.	<i>Zentrum 2</i>	33
3.1.3.	<i>Vergleich zwischen Zentrum 1 und 2</i>	33
3.2.	Einfluss der STN- Stimulation auf den nicht- normierten UPDRS	34
3.2.1.	<i>Zentrum 1</i>	34
3.2.2.	<i>Zentrum 2</i>	35
3.2.3.	<i>Vergleich zwischen Zentrum 1 und 2</i>	35
3.3.	Einfluss der STN- Stimulation auf motorische Symptome im Verhältnis zur präoperativen Levodopa- Antwort	37
3.3.1.	<i>Einfluss STN- Stimulation auf gesamten UPDRS III</i>	37
3.3.2.	<i>Einfluss STN- Stimulation auf den Rigor</i>	38
3.3.3.	<i>Einfluss STN- Stimulation auf die Extremitäten- Bradykinesie</i>	39
3.3.4.	<i>Einfluss STN- Stimulation auf den Tremor</i>	40
3.3.5.	<i>Einfluss STN- Stimulation auf axiale Symptome</i>	41
3.3.6.	<i>Einfluss STN- Stimulation auf orofaziale Symptome</i>	42
3.4.	Stimulationsparameter	43
3.5.	Postoperative Levodopa- Äquivalenzdosis	43
3.6.	Kovarianzanalyse der Einflussfaktoren auf die Veränderung motorischer Symptome im Langzeitverlauf	44
3.7.	Nebenwirkungen	45
4.	Diskussion	46
4.1.	Vergleich mit anderen Studien zur STN- Stimulation	46
4.2.	Langzeit- Studien zur STN- Stimulation bei Morbus Parkinson	47

4.3. Ergebnisse der STN- Stimulation im Kontext der Krankheitsprogression des Morbus Parkinson	51
4.4. Einfluss der intraperativen Zielpunktbestimmung auf die klinischen Ergebnisse der STN- Stimulation	52
4.5. Nebenwirkungen der beiden Verfahren zur intraoperativen Zielpunkt-Bestimmung	58
4.6. Methodisch bedingte Grenzen der Studie	59
5. Zusammenfassung	61
6. Literatur	63
7. Danksagung	68
8. Lebenslauf	69

Glossarium

AC	Anterior commissure
ACA	Anterior cingulärer Cortex
Am	Amygdala
CAPIT	Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations
DBS	Deep brain stimulation
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Cortex
GPi	Globus pallidus internus
LED	Levodopa equivalent dosage
MC	Motorischer Cortex
midACPC	Midpoint of the ACPC-line
MMM	Multitrajectory microelectrode mapping
OFC	Orbitofrontaler Cortex
PC	Posterior commissure
PMC	Prämotorischer Cortex
SMA	Supplementär motorische Area
STN	Nucleus subthalamicus
THS	Tiefe Hirnstimulation
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

1. Einleitung

1.1. Therapieoptionen zur Behandlung des Morbus Parkinson

Die Therapie des Morbus Parkinson ist eines der glanzvollsten Kapitel in der Geschichte der modernen Neurologie und der klinischen Neurowissenschaften. Der ursächliche Pathomechanismus, der zur Neurodegeneration innerhalb der Substantia nigra und anderer betroffener Hirnstrukturen führt, ist immer noch nicht bekannt. Entsprechend gibt es bisher auch noch keine neurorestaurativen und kurativen Therapieansätze für diese Erkrankung. Dennoch ist das Verständnis über die funktionellen Implikationen der nigro-striatalen Degeneration auf die Basalganglienfunktion in den vergangenen Jahrzehnten entscheidend gewachsen und hat unmittelbar Einfluss auf die therapeutischen Konzepte genommen. Dabei stellt die Entdeckung des dopaminergen Defizites innerhalb der Substantia nigra pars compacta Anfang der 1960er Jahre durch Arvid Carlsson und Kollegen eine entscheidenden Meilenstein in dem Verständnis der Erkrankung dar. Sie führte bereits wenige Jahre später zur Einführung des Levodopa in den klinischen Alltag zur Behandlung von Parkinson- Patienten. Auch heute noch stellt Levodopa das wirksamste Medikament zur Therapie der Off- Phasen-Symptome des Morbus Parkinson dar.

Bei nahezu jedem Patienten mit Morbus Parkinson kann durch Levodopa zu Beginn der Therapie eine durchgreifende Verbesserung der klinischen Symptomatik erreicht werden. Allerdings wird die anfänglich sehr gute Wirkung dieses Präparates im Verlauf der Jahre häufig durch die Entwicklung des so genannten Levodopa- Langzeit- Syndroms in Form des Auftretens von Wirkfluktuationen und Dyskinesien kompromittiert (Abbildung 1). Studien, welche die motorische Komplikationen der Levodopa- Therapie als primären oder sekundären Endpunkt betrachtet haben, haben gezeigt, dass bei etwa 20-59% der Patienten unter Levodopa ein Wearing- Off- Phänomen und bei ca. 25-55% Dyskinesien auftreten (2000; Dupont et al., 1996; Hely et al., 1994; Koller et al., 1999; Montastruc et al., 1994; Poewe et al., 1986; Rajput et al., 1984; Rascol et al., 2000).

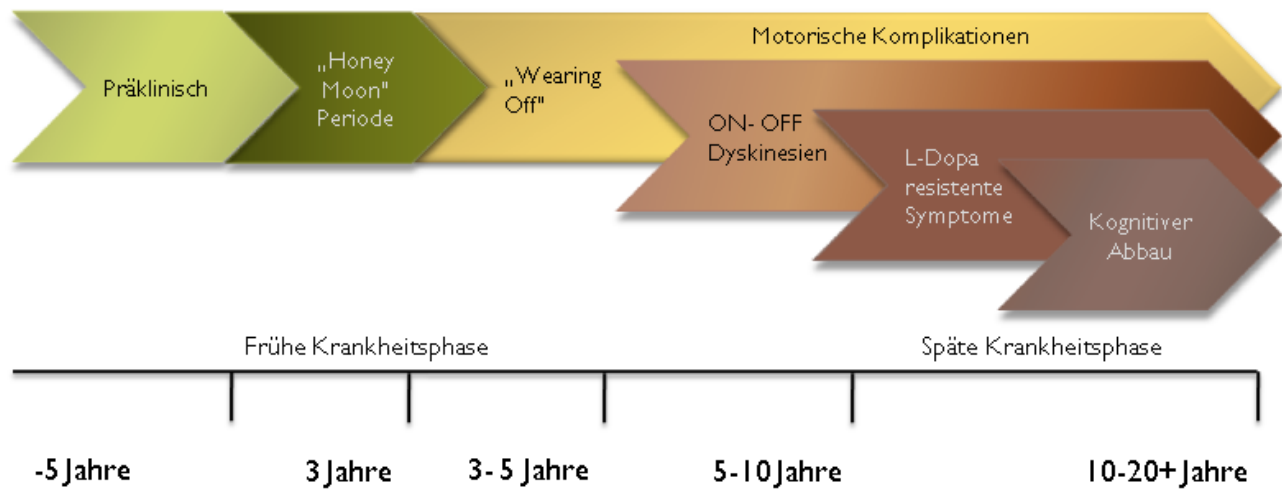


Abbildung 1: Typischer Krankheitsverlauf des Morbus Parkinson. Zu Beginn der Erkrankung erfahren die Patienten häufig ein gutes Ansprechen auf die Medikamente (sog. „Honeymoon“-Periode). Im weiteren Verlauf können sich jedoch motorische Komplikationen einstellen. Am Anfang steht häufig ein „Wearing- Off“, d.h. ein Nachlassen der Medikamentenwirkung einige Zeit nach Einnahme der Medikamente. Dann können unter Umständen On- Off- Fluktuationen, d.h. nicht mehr vorhersagbare Verschlechterung der Beweglichkeit auftreten. Auch Medikamenten-induzierte Überbewegungen, so genannte Dyskinesien, können die Patienten erheblich beeinträchtigen. Schwere On- Off- Fluktuationen sowie Dyskinesien stellen die Hauptindikation zur Durchführung einer tiefen Hirnstimulation dar. Die späten Phasen der Erkrankung sind gekennzeichnet durch Entwicklung von Medikamenten- resistenten Symptomen oder einem kognitiven Abbau.

Die Einführung von u.a. Dopaminagonisten in das therapeutische Regime hat zu einer merklichen Verringerung dieser Spät komplikationen geführt. Große Klasse- I- Studien u.a. für Pramipexol, Ropinirol und Cabergolin haben nachgewiesen, dass diese Medikamente das Auftreten von Spät komplikationen im Gegensatz zu Levodopa deutlich reduzieren können. So konnte z.B. in der CALM-PD- Studie (2000), die das Auftreten von Komplikationen unter einer Levodopa- Monotherapie mit einer Pramipexol- Monotherapie verglichen hat, gezeigt werden, dass nur bei etwa 28% der Patienten der Pramipexol- Gruppe innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 2 Jahren Komplikationen der Therapie in Form von Fluktuationen oder Dyskinesien auftreten. In der Levodopa- Gruppe war dies hingegen nach 2 Jahren bereits bei 51% der Patienten der Fall. Auch bei den anderen Dopaminagonisten ist eine Reduktion der Spät komplikationen in ähnlichen Größenordnungen nachgewiesen worden (Rascol et al., 2000; Rinne et al., 1998).

Trotz dieser und anderer Verbesserungen der pharmakologischen Therapien in den vergangenen Jahren muss festgestellt werden, dass ein signifikanter Prozentsatz der Parkinson- Patienten im Langzeitverlauf durch Medikamente nicht zufrieden stellend behandelt werden kann. Schätzungen gehen davon aus, dass etwa 10% aller Parkinsonpatienten unter anderem durch die Komplikationen der dopaminergen Therapie so

schwer betroffen sind (Lang, 2003), dass eine weitere Optimierung durch Medikamente alleine nicht mehr möglich ist.

Daher sind in den vergangenen Jahren verschiedene medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieverfahren entwickelt worden, die auf unterschiedliche Art und Weise versuchen, diesen Schwierigkeiten der Parkinsontherapie entgegen zu treten. Zu den wichtigsten Therapiekonzepten der letzten Jahre zählt dabei die tiefe Hirnstimulation.

1.2. Stellenwert der tiefen Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus bei der Behandlung des Morbus Parkinson

Mit Einführung der tiefen Hirnstimulation steht seit dem Beginn der 1990er Jahre ein Verfahren zur Behandlung des Morbus Parkinson zur Verfügung, das zu einer deutlichen Verbesserung der Off- Phasen- Symptome führt und zugleich eine Reduktion der hypokinetischen Fluktuationen und Dyskinesien bewirkt. Der Vorteil des Verfahrens gegenüber den in den früheren Jahren durchgeführten funktionellen stereotaktischen Eingriffen besteht darin, dass keine permanente Läsion in dem Zielgebiet zugefügt werden muss. Im Gegenteil ist der Stimulationseffekt nach dem Ausschalten voll reversibel. Durch eine Anpassung der Stimulationsstärke kann bei den meisten Patienten ein zufrieden stellendes Gleichgewicht zwischen einer gezielten Symptomkontrolle einerseits und der Vermeidung von Nebenwirkungen durch die Stimulation andererseits gefunden werden kann. Heutzutage wird insbesondere die tiefe Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus (abgekürzt STN- THS) zur Behandlung der motorischen Symptome des Morbus Parkinson eingesetzt.

1.3. Wirkmechanismus der tiefen Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus

Der genaue Wirkmechanismus der tiefen Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus ist derzeit unbekannt. Bei der tiefen Hirnstimulation wird eine Hochfrequenzstimulation in einem Bereich zwischen 100 und 200 Hz eingesetzt. Diese führt zu einer Hemmung der neuronalen Aktivität im Zielgebiet. Nach dem Anfang der 1990er Jahre entwickelten Modell von Alexander DeLong (DeLong, 1990) führt der Verlust der dopaminergen nigrostriatalen Projektionen beim Morbus Parkinson zu einer Disinhibition der direkten Projektion vom Striatum auf den Globus pallidus internus (GPi) mit der Folge einer Zunahme der neuronalen Aktivität im GPi. Gleichzeitig nimmt die Inhibition von striatalen Neuronen auf den Globus pallidus externus (GPe) zu, so dass die Aktivität der Neurone im Nucleus subthalamicus (STN) durch den GPe nicht mehr suffizient gehemmt wird. Folge der daraus resultierenden Aktivitätssteigerung im STN ist eine über den Neurotransmittern Glutamat vermittelte,

weitere Zunahme der Übererregung im GPi, welcher die wichtigste Ausflussstruktur innerhalb der Basalganglienschleife darstellt. Aus der Übererregung des GPi resultiert letztlich eine Hemmung der thalamokortikalen Projektionen, welche Ursache zumindest für einen Teil der klinischen Symptome des Morbus Parkinson ist (siehe Abbildung 2).

Die Implantation von Hirnelektroden in den Nucleus subthalamicus bzw. Globus pallidus internus führt über eine Hemmung dieser übererregten Kernareale zu einer zumindest partiellen Normalisierung der Aktivität der thalamokortikalen Schleife.

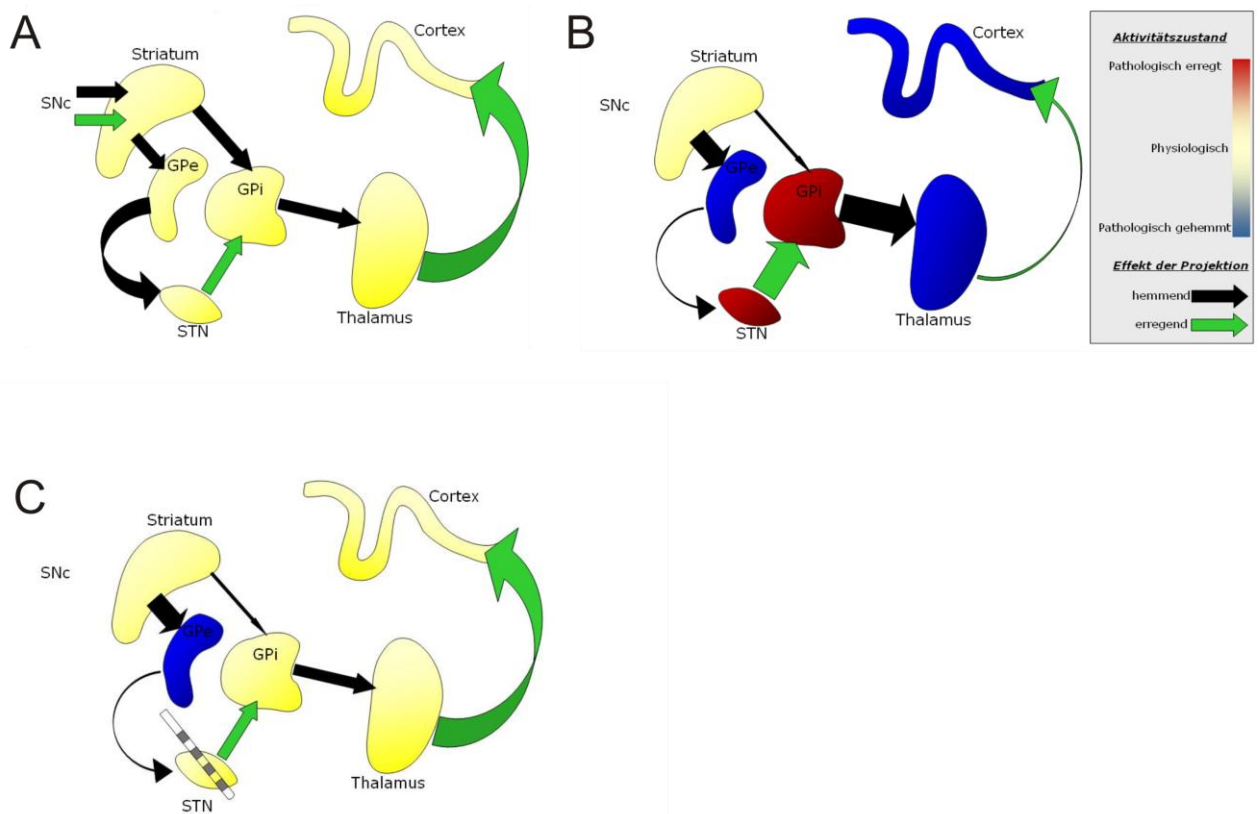


Abbildung 2: Klassisches Basalganglienmodell: (A) Physiologischer Zustand. (B) Morbus Parkinson: Durch den Verlust dopaminergischer Projektionen aus der SNc kommt es über die direkte Basalganglienschleife zu einer Übererregung innerhalb des GPi. In der indirekten Basalganglienschleife resultiert daraus eine Übererregung des STN. Folge der pathologischen Übererregung des GPi ist eine Hemmung thalamokortikaler Projektionen mit der Ausbildung von Parkinsonsymptomen. (C) Durch die Hochfrequenzstimulation im STN nimmt die pathologische Überaktivität im STN und im nachgeschalteten GPi ab. Dadurch werden die thalamokortikalen Projektionsbahnen wieder physiologisch aktiviert. Folge ist eine partielle Normalisierung der Parkinsonsymptomatik.

Abkürzungen: SNc= Substantia nigra pars compacta, GPe= globus pallidus externus, GPi= globus pallidus internus, STN= Nucleus subthalamicus

Auf welche Weise die Hochfrequenzstimulation auf zellulärer Ebene zu einer Symptomreduktion führt, ist nicht in allen Aspekten vollständig geklärt. Derzeit werden vorrangig folgende Wirkmechanismen diskutiert: 1. Die Hochfrequenzstimulation führt zu einer Inhibition der Entladungsfrequenz von Neuronen im Bereich des Zielgebietes: Dieser Mechanismus kann durch zahlreiche experimentelle Untersuchungen sowohl anhand intra- als auch extrazellulärer elektrophysiologischer Ableitungen nachgewiesen werden. Als Ursache für diese Inhibition werden einerseits eine Blockade nicht- synaptischer spannungsabhängiger Kanäle und andererseits eine antidrome Stimulation inhibitorischer Afferenzen auf die Zielstruktur bzw. Aktivierung inhibitorischer Neurone in dem Zielgebiet selbst diskutiert (Tai et al., 2003). 2. Alternativ dazu führt die Hochfrequenzstimulation zu einer orthodromen Aktivierung der Efferenzen aus dem Zielgebiet. Dieser Erklärungsansatz wird von experimentellen Arbeiten am Tiermodell gestützt, die zeigen, dass die Stimulation des STN entgegen der Vorhersage nicht nur zu einer Inhibition, sondern Steigerung der Aktivität von GPi- Neuronen führt (Hashimoto et al., 2003), die nach Untersuchungen im Slice- Modell der Basalganglien auch durch eine direkte Depolarisation von Axonhügeln mit Auslösung efferenter Spikes entstehen könnte (Garcia et al., 2003). Diese hochfrequente orthodrome Stimulation efferenter Projektionen aus dem Zielgebiet bewirkt möglicherweise, dass pathologische Zellsignale durch unphysiologische Hochfrequenzentladungen maskiert werden, die das Korrelat des pathologischen Aktivitätszustandes beim Morbus Parkinson darstellen. 3. Schließlich weisen neueste Erkenntnisse darauf hin, dass die tiefe Hirnstimulation auch zu einer Hemmung von kortikalen Afferenzen aus der Faserschicht III des motorischen Kortex führt und somit zu einer Beeinflussung der sogenannten hyperdirekten Projektionen zwischen Kortex und Nucleus subthalamicus beiträgt (Gradinaru et al., 2009).

1.4. Indikationsstellung für tiefe Hirnstimulation

Nur Patienten mit einem idiopathischen Parkinsonsyndrom profitieren von einer tiefen Hirnstimulation. Bei Patienten mit einem atypischen Parkinsonsyndrom wie etwa einer Multisystematrophie ist der Benefit dieses invasiven Verfahrens äußerst begrenzt und allenfalls vorübergehender Natur (Visser-Vandewalle et al., 2003). Daher ist nach derzeit vorherrschender Meinung ein atypisches Parkinsonsyndrom als Kontraindikation für eine tiefe Hirnstimulation anzusehen und sollte anhand klinischer Kriterien oder, wenn begründete Zweifel bestehen, apparativer Zusatzuntersuchungen ausgeschlossen werden (Hilker et al., 2009).

In Anbetracht der aktuellen Studienlage sollten ausschließlich motorische Störungen der Parkinsonschen Erkrankung die Entscheidung für eine tiefe Hirnstimulation beeinflussen. Klassische Indikation zur tiefen Hirnstimulation stellen Off- Phasen- Symptome dar, die zumindest teilweise die Alltagsaktivitäten behindern, z.B. die Unfähigkeit sich im Bett umzudrehen oder eine beeinträchtigende Gangstörung mit vermehrten Stürzen oder Freezing-Phänomenen. Funktionell beeinträchtigende Dyskinesien können eine Indikation zur tiefen Hirnstimulation darstellen, wobei sich sowohl Medikamenten- induzierte Peak- dose- und biphasischen Dyskinesien als auch schmerzhafte OFF- Phasen Dystonien unter der tiefen Hirnstimulation bessern. Der hochamplitudige und medikamentös kaum beherrschbare Ruhetremor ist eine weitere wichtige Indikation zur tiefen Hirnstimulation.

1.5. Klinisches Ergebnis der tiefen Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus

Bei der überwiegenden Mehrheit von Parkinsonpatienten, die mittels tiefer Hirnstimulation behandelt werden, zeigt die Metaanalyse der zur STN- Stimulation veröffentlichten Studien (Kleiner-Fisman et al., 2006), dass dieses Verfahren derzeit die effektivste Methode zur Behandlung motorischer Symptome des Morbus Parkinson darstellt. Auf Grundlage der bisher veröffentlichten Studien ist demnach unter der STN- Stimulation, gemessen an der Verbesserung des UPDRS, mit einer durchschnittlichen Verbesserung der OFF- Phasen- Symptome um 52% zu rechnen. Dies entspricht in dem Kollektiv der in die Studien eingeschlossenen Patienten einer absoluten Reduktion des UPDRS III um 27,5 Punkte (50%). Die durchschnittliche Reduktion der täglichen OFF- Phasen im Tagesverlauf lag bei 68%. Die Aktivitäten des Alltags verbesserten sich gegenüber dem präoperativen Zustand um 50%. Dyskinesien wurden um durchschnittlich 69% verringert, während gleichzeitig eine Reduktion der dopaminergen Antiparkinson- Medikamente um 56% beobachtet wurde (Abbildung 3).

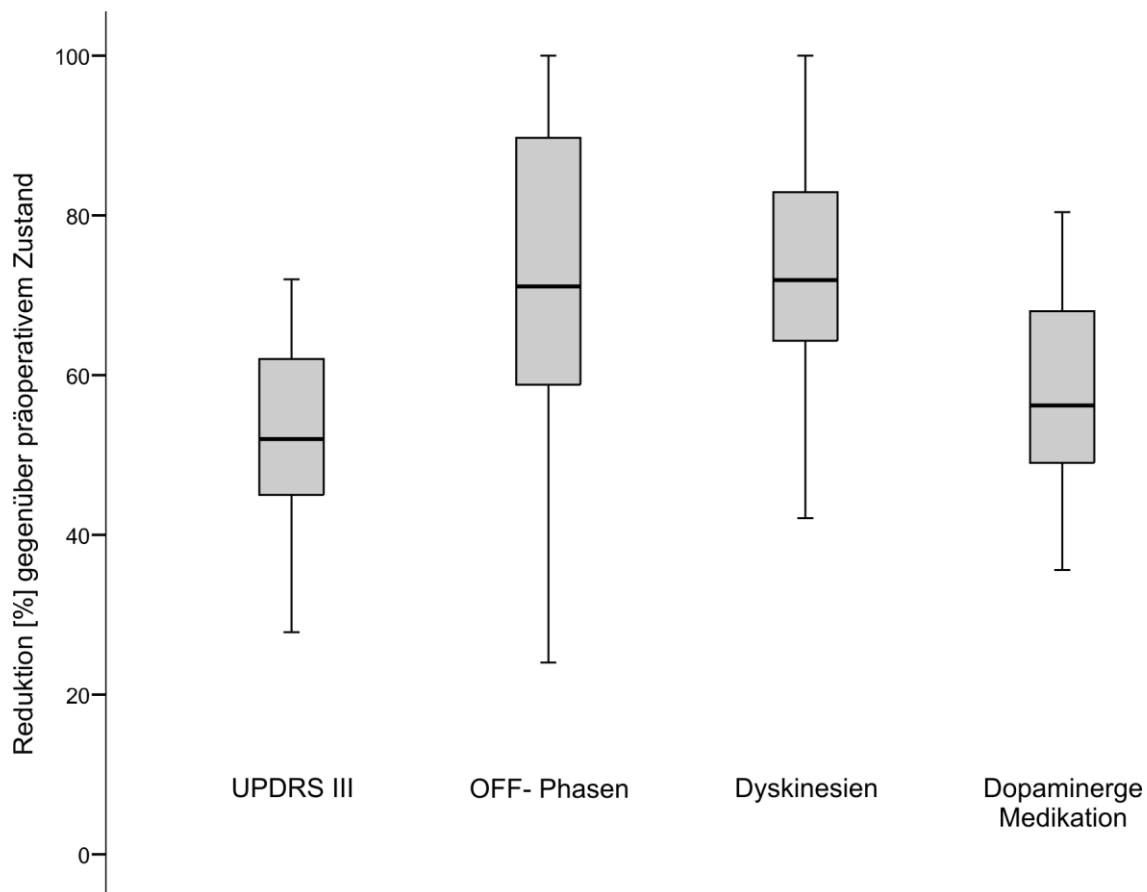


Abbildung 3: Klinische Ergebnisse der tiefen Hirnstimulation. Anhand einer Metaanalyse (Zitat) konnte gezeigt werden, dass die tiefe Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus zu einer Verbesserung des motorischen Teils des UPDRS um etwa 50% und der Off-Phasen im Tagesverlauf sowie der Dyskinesien um etwa 70% führt. Die dopaminerge Medikation kann um etwa 50% reduziert werden. Modifiziert nach Kleiner-Fisman et al., 2006.

Seit 2001 wurde in Deutschland und Österreich von neurologisch-neurochirurgischen Zentren des Kompetenznetzes Parkinson die erste randomisierte und kontrollierte Studie zum Einsatz der STN- Stimulation beim fortgeschrittenen Parkinsonsyndrom durchgeführt (Deuschl et al., 2006). Das Design dieser Studie sah vor, dass Patienten, die grundsätzlich die Ein- und Ausschlusskriterien für eine Operation erfüllten, entweder durch eine sofortige STN- Stimulation oder durch eine optimierte medikamentöse Therapie behandelt wurden. Der Beobachtungszeitraum war 6 Monate. Die Ergebnisse dieser im New England Journal of Medicine veröffentlichten Studie zeigen, dass bei STN- stimulierten Patienten eine deutliche Verbesserung sowohl der motorischen Symptome als auch der Lebensqualität gefunden wurde. Hingegen zeigte sich bei den ausschließlich medikamentös behandelten Kontrollgruppe keinerlei Veränderung dieser Parameter. Im Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39), einem gut validierten Fragebogen zu Parkinson-spezifischen

Einschränkungen der Lebensqualität, wurde eine Verbesserung der Lebensqualität von 25% erzielt, wobei die Subscores Mobilität, Aktivitäten des Alltags, emotionales Wohlergehen, Stigmatisierung sowie körperliche Beschwerden besonders gut auf die Therapie ansprachen. Bisher ist für keine andere Parkinsontherapie eine so durchgreifende Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen worden. Unter den motorischen Parametern führte die STN-Stimulation in dieser Studie zu einer Verringerung der motorischen OFF- Phasen-Symptome um 41%, der Dyskinesien um 54% und der Medikamentendosis um 49%. Darüber hinaus zeigte sich eine sehr deutliche Verbesserung der Beweglichkeit im Tagesverlauf mit Zunahme der ON- Phasen um sowie Abnahme der OFF- Phasen sowie störenden Überbewegungen. Die Bedeutung der Studie liegt darin, dass erstmals in einem randomisierten Untersuchungsaufbau die Lebensqualitätsverbesserung für eine Patientengruppe gezeigt werden konnte, die unter der alleinigen medikamentösen Therapie keine Verbesserung erfahren hätte. Außerdem ist dies die erste Studie überhaupt bei Parkinsonpatienten, die die Lebensqualität als Hauptzielparameter verwendet hat.

Der Effekt der STN- Stimulation scheint über lange Jahre anzuhalten. So zeigte sich in einer Langzeitbeobachtung über 5 Jahre bei 42 Patienten aus Grenoble ein im Wesentlichen anhaltender Effekt auf die oben geschilderte Symptomatik (Krack et al., 2003). Allerdings wurde über eine leichte, aber statistisch signifikante Verschlechterung von Sprache und axialer Symptomatik berichtet.

1.6. Faktoren, die den Therapieerfolg der tiefen Hirnstimulation beeinflussen

In unterschiedlichen Studien wurden verschiedene Faktoren untersucht, welche den Erfolg einer tiefen Hirnstimulation bei Patienten mit Morbus Parkinson beeinflussen können. Eine wichtige Rolle, um das postoperative Ansprechen der Patienten auf die STN-THS vorhersagen zu können, spielt der präoperative Levodopa- Test. Dabei wird nach vorherigem Absetzen der dopaminergen Medikation dem Patienten eine überschwellige Levodopa- Dosis gegeben und das Ansprechen auf die Medikation mit Hilfe des UPDRS III gemessen.

Als untere Grenze für ein erhaltenes Ansprechen auf Levodopa gilt eine Verbesserung des motorischen Teils (Teil III) des Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) um 30% (Herzog and Volkmann, 2006). Die erhaltene Levodopa- Antwort spielt nicht nur eine entscheidende Rolle bei der Klassifizierung in ein idiopathisches Parkinsonsyndrom, sondern auch bei der Vorhersage, inwieweit der Patient von einer tiefen Hirnstimulation profitieren wird. Es ist bekannt, dass sich nur diejenigen Symptome unter einer tiefen Hirnstimulation verbessern lassen, die auch auf Levodopa ansprechen. In einzelnen Studien (Charles et al.,

2002) konnte nachgewiesen werden, dass die postoperative Verbesserung des UPDRS- Scores durch die tiefe Hirnstimulation ganz wesentlich von dem präoperativen Ansprechen auf Levodopa abhängt. In einer Metaanalyse (Kleiner-Fisman et al., 2006) wurde bestätigt, dass sich die Abhängigkeit des Stimulationseffektes von dem präoperativen Ansprechen auf Levodopa auch für eine größere Gruppe von Studien gilt (Abbildung 4).

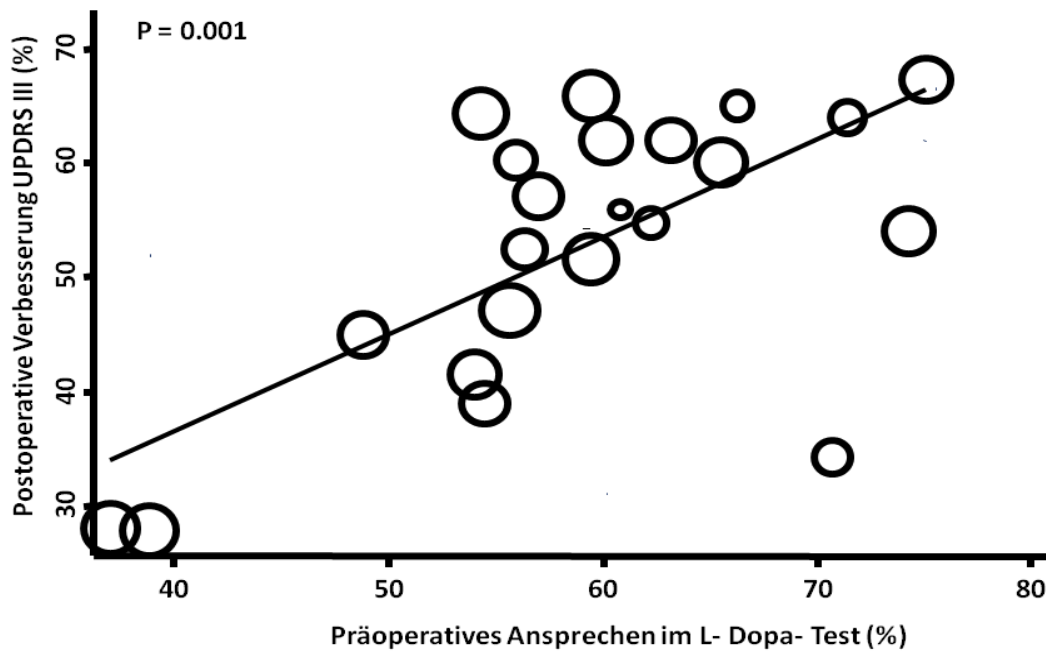


Abbildung 4: Korrelation zwischen dem präoperativen Ansprechen motorischer Symptome im Levodopa- Test und dem postoperativen Ergebnis durch die tiefe Hirnstimulation in der Bedingung Medikation Off/ Stimulation On. Die motorische Verbesserung der Symptome wurde durch den motorischen Teil des UPDRS (UPDRS III) gemessen.

Weitere prädiktive Faktoren für das Ansprechen auf die STN- Stimulation sind das Alter der Patienten sowie die Krankheitsdauer (Smeding et al., 2009; Tsai et al., 2009; Yamada et al., 2009). Je älter die Patienten zum Zeitpunkt der Operation sind, desto weniger ausgeprägt sind die postoperativen Effekte der STN- Stimulation, was zum Teil auch auf die erhöhte Komplikationsrate bei den älteren Parkinson- Patienten zurückgeführt werden kann. Das gleiche gilt auch für die Krankheitsdauer. Der Effekt der Stimulation scheint umso besser zu sein, je früher im Krankheitsverlauf die STN- Stimulation durchgeführt wird (Derost et al., 2007; Yamada et al., 2009).

Neben diesen „intrinsischen“, Patienten- bezogenen Faktoren ist aber durchaus denkbar, dass auch die Operationstechnik eine wichtige Rolle für das postoperative Outcome der Patienten spielt. Die Implantation der Stimulationselektroden in den Nucleus subthalamicus stellt ein

kompliziertes Verfahren dar, bei dem die Stimulationselektroden in ein vergleichsweise kleines Zielgebiet in der Tiefe des Gehirns implantiert werden müssen. Der Nucleus subthalamicus ist eine Struktur, welche beim Menschen eine Ausdehnung von ca. 3 x 8 x 12 mm hat mit einem Volumen von etwa 160 mm³ (Hamani et al., 2004). Bisherige Daten sprechen dafür, dass innerhalb dieses relativ kleinen Kerngebietes der dorsolaterale Anteil dem sensomotorischen Projektionsgebiet entspricht. Eine Stimulation innerhalb dieser dorsolateralen Zielregion führt zu einem besseren Effekt als die Stimulation innerhalb der ventralen Areals oder der darüber gelegenen Faserzone (Herzog et al., 2004). Diese Befunde weisen darauf hin, dass eine präzise Platzierung der Stimulationselektroden in das Zielgebiet Voraussetzung für einen guten postoperativen klinischen Effekt ist.

Üblicherweise verläuft die Zielpunktplanung für die Implantation von Stimulationselektroden in den Nucleus subthalamicus heutzutage in zwei Schritten ab (Schrader et al., 2002). In dem ersten Schritt findet eine anatomische Zielpunktplanung mit den Zielpunktkoordinaten statt, die auf den Daten anatomischer stereotaktischer Atlanten beruhen. Zur anatomischen Zielpunktplanung werden in aller Regel Schnittbildverfahren, also ein stereotaktisches CT oder MRT verwendet. Innerhalb eines Schnitts des Bildmaterials wird der Zielpunkt anhand der Atlas- basierten Koordinaten festgelegt und ggf. anhand der direkten Visualisierung des Zielgebietes korrigiert. Die Bildgebung dient auch dazu, dass der Chirurg die Elektroden-Trajektorie so planen kann, dass auf dem Weg zum Zielpunkt Gefäße oder das Ventrikelsystem vermieden werden, um Komplikationen v.a. in Form einer intrazerebralen Blutung zu minimieren. Der zweite entscheidende Schritt besteht in einer intraoperativen neurophysiologischen Zielpunktlokalisation und dient der Bestätigung der anatomischen Zielpunktplanung. Die neurophysiologische Zielpunktlokalisation wird derzeit auf zwei unterschiedliche Arten durchgeführt. Zum einen kann die so genannte Makroelektrode, über die später auch die permanente therapeutische Stimulation durchgeführt wird, an das Zielgebiet gebracht werden. Diese einzelne Makroelektrode kann über einen externen Impulsgenerator im Operationssaal stimuliert werden. Gleichzeitig wird der Stimulationseffekt durch Testen der motorischen Parkinsonsymptome sowie Auftreten möglicher Nebenwirkungen am wachen Patienten überprüft. Führt die Stimulation über diese Makroelektrode zu einem zufriedenstellenden Effekt, wird diese Elektrode am Zielpunkt belassen und das Ende am Bohrloch fixiert. Zeigt sich keine ausreichende Verbesserung der motorischen Symptome oder zu starke Nebenwirkungen, wird die Elektrode wieder zurückgezogen und über einen anderen Trajekt wieder an einen anderen Ort innerhalb des Zielgebietes platziert und dort die intraoperative Testung wiederholt. Zum anderen besteht die

Möglichkeit, zunächst bis zu fünf so genannte Mikroelektroden gleichzeitig in das Zielgebiet vorzuschieben (so genanntes „multitrajectory microelectrode mapping“, abgekürzt MMM). Die Elektroden sind so konfiguriert, dass sich eine Elektrode in der Mitte befindet und genau auf den berechneten Punkt zielt. Die übrigen Elektroden sind in einer anterioren, posterioren, lateralen und medialen Position um die zentrale Elektroden verteilt (so genannte „Ben Gun“-Konfiguration). Der Abstand zwischen den Elektroden beträgt in der Regel 2 mm. Die Mikroelektroden bieten einerseits die Möglichkeit, die neuronale Aktivität innerhalb des Zielgebietes aufzuzeichnen. Andererseits kann man über die Mikroelektroden auch stimulieren und den Effekt der Stimulation am wachen Patienten überprüfen. Da alle Elektroden gleichzeitig eingebracht werden, besteht die Möglichkeit, die Effekte der Mikroelektroden direkt miteinander zu vergleichen. Man wählt schließlich dasjenige Trajekt für die chronische Stimulation aus, welches den besten Effekt auf die Parkinsonsymptome und die geringsten Nebenwirkungen besitzt. An diese Position wird schließlich die Makroelektrode eingebracht. Bisher ist unklar, welche dieser beiden intraoperativen neurophysiologischen Methoden die besseren postoperativen Ergebnisse erzielt.

1.7. Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wurde daher eine retrospektive Analyse der klinischen Ergebnisse der STN- Stimulation bei Parkinsonpatienten durchgeführt, die an zwei unterschiedlichen Zentren behandelt wurden. In Zentrum 1 wurde als intraoperative neurophysiologische Methodik ausschließlich die Makrostimulation verwendet. Im Zentrum 2 wurde eine intraoperative elektrophysiologische Ableitung und Stimulation über bis zu fünf Mikroelektroden durchgeführt („multitrajectory microelectrode mapping“). Mit Hilfe dieser Studie soll die Frage geklärt werden, welches dieser beiden Verfahren zur intraoperativen neurophysiologischen Zielpunktlokalisation zu den besseren postoperativen Ergebnissen bei der Behandlung des Morbus Parkinson führt.

2. Methodik

2.1. Beteiligte Zentren

Die Patienten des Zentrums 1 wurden in der Klinik für Stereotaxie und funktionelle Neurochirurgie der Universitätsklinik in Köln (Direktor Prof. Dr. Sturm) operiert. In die retrospektive Analyse wurden 39 konsekutive Parkinson- Patienten eingeschlossen, welche innerhalb des Zeitraums 1998 bis 2002 operiert wurden. Die weitere neurologische Betreuung sowie Einstellung der Stimulationsparameter erfolgte in der Neurologischen Klinik der Universitätsklinik in Düsseldorf (damaliger Direktor Prof. Dr. Freund).

Die Patienten des Zentrums 2 wurden an der Neurochirurgischen Klinik (Direktor Prof. Dr. Mehdorn) operiert und an der Neurologischen Klinik (Direktor Prof. Dr. Deuschl) des Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Kiel weiter betreut. In die Analyse wurden 50 konsekutive Patienten eingeschlossen, welche innerhalb des Zeitraums von 1999 bis 2003 operiert wurden.

2.2. Indikationsstellung zur Durchführung einer tiefen Hirnstimulation

Die Indikationskriterien zur Durchführung einer bilateralen STN- THS waren in beiden Zentren identisch. Die Indikationsstellung erfolgte ausschließlich auf Grundlage der Bewertung motorischer Symptome. Nicht- motorische Symptome oder Fluktuationen (wie z.B. Depressionen, Angststörungen, Schlafstörungen, autonome Störungen wie orthostatische Hypotension, sexuelle Dysfunktionen oder Harnblasenstörungen) spielten keine Rolle bei der Indikationsstellung für eine tiefe Hirnstimulation.

Ausschlaggebend dafür, bei einem Patienten eine bilaterale STN- Stimulation in Betracht zu ziehen, waren schwere Off- Phasen- Symptome, ausgeprägte Dyskinesien oder ein schwerer hochamplitudiger Ruhetremor, welcher zu einer wesentlichen Behinderung des Patienten führt. Auch Nebenwirkungen der Antiparkinson- Therapie etwa in Form von rezidivierenden Psychosen bei sonst erhaltener kognitiver Leistungsfähigkeit oder eine orthostatische Dysregulation unterstützten die Entscheidung für eine tiefe Hirnstimulation. Die Einzelheiten der Indikationskriterien für eine bilaterale STN- THS sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1: Kriterien für die Indikation zur Durchführung einer tiefen Hirnstimulation bei Patienten mit Morbus Parkinson

Indikationen für eine bilaterale STN- Stimulation
<ul style="list-style-type: none">• Ausgeprägte OFF- Phasen<ul style="list-style-type: none">○ UPDRS III \geq 30/108 Punkten○ Akinese \geq 3/4 Punkten in den Subscores des UPDRS III○ Unfähigkeit, sich im Bett umzudrehen○ Gangstörung mit Freezing und Stürzen○ Erhaltenes Ansprechen der Symptome auf L-Dopa um mindestens 30%• Ausgeprägte Dyskinesien<ul style="list-style-type: none">○ Funktionelle Beeinträchtigung (\geq 3/4 Punkten in den Subscores des UPDRS IV)○ Schwere OFF- Phasen- Dystonie○ Subjektive soziale Beeinträchtigung• Ausgeprägter hochamplitudiger Ruhetremor<ul style="list-style-type: none">○ OP- Indikation auch, wenn UPDRS III $<$ 30/108 Punkten○ OP- Indikation auch, wenn kein gutes Ansprechen auf Levodopa• Gravierende Nebenwirkungen der Antiparkinsontherapie<ul style="list-style-type: none">○ Rezidivierende Medikamenten- induzierte Psychose○ Orthostatische Dysregulation

Darüber hinaus wurde bei den Patienten ein Ansprechen der motorischen Symptome im UPDRS III von mindestens 30% gefordert. Eine Ausnahme von dieser Regel bildete der hochamplitude Ruhetremor, der selbst auf sehr hohe Levodopa- Dosen kaum oder gar nicht anspricht. In diesem Fall wurde die Indikation zur STN-THS auch dann gestellt, wenn sich kein oder nur marginales Ansprechen auf das Medikament zeigte.

Die Kontraindikationen gegen die Durchführung einer STN- THS waren ebenfalls in beiden Zentren identisch. Im Wesentlichen waren allgemeine Kontraindikationen wie eine schwere Hirnatrophie, schwere internistische Allgemeinerkrankungen und eine dauerhafte Immunsuppression zu beachten. Neuropsychologische oder psychiatrische Kontraindikationen umfassten das Vorliegen einer Demenz, einer schwereren frontalen Exekutivstörung, einer akuten Psychose, einer schweren Persönlichkeitsstörung oder Impulskontrollstörung. Die Kontraindikationen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Kontraindikationen gegen die Durchführung einer tiefen Hirnstimulation bei Patienten mit Morbus Parkinson

Kontraindikationen gegen eine bilaterale STN- Stimulation
<ul style="list-style-type: none">• Allgemeine Kontraindikationen<ul style="list-style-type: none">○ Schwere Hirnatrophie im MRT○ Schwere zerebrale Makroangiopathie (nicht behandelbar)○ Schwere internistische Allgemeinerkrankungen○ Dauerhafte Immunsuppression○ Biologisches Alter über 75 Jahre• Neuropsychologische/ psychiatrische Kontraindikationen<ul style="list-style-type: none">○ Demenz○ Schwere frontale exekutive Funktionsstörung○ Akute paranoide oder halluzinatorische Psychose○ Schwere Persönlichkeitsstörung○ Schwere Impulskontrollstörung

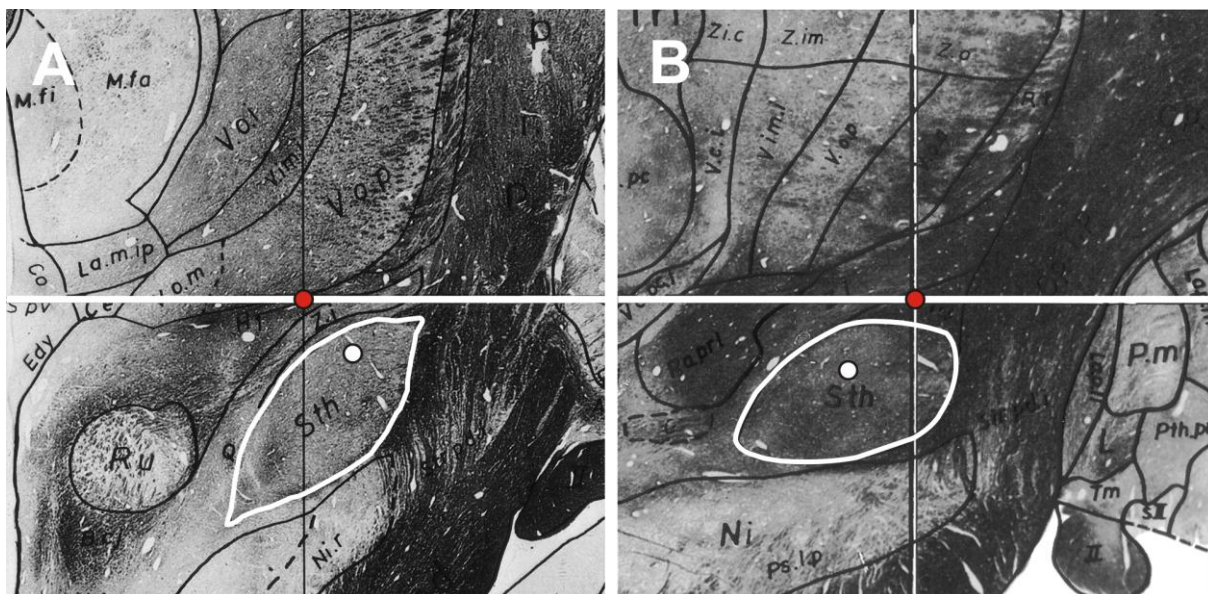
2.3. Zielpunktplanung

Die Zielpunktplanung war in beiden Zentren nahezu identisch (Schrader et al., 2002; Voges et al., 2002). In Zentrum 1 erfolgte am Morgen der Operation zunächst die Befestigung des stereotaktischen Rings am Kopf des Patienten in Lokalanästhesie. Nachfolgend wurde entweder ein kraniales stereotaktisches CT oder ein stereotaktisches Hirn- MRT mit Gadolinium- verstärkten T1- Sequenzen durchgeführt. Sofern ein stereotaktisches CT durchgeführt wurde, wurde am Vortag der Operation bereits ein nicht- stereotaktisches Hirn- MRT durchgeführt, welches nachfolgend mit Hilfe einer Planungssoftware (Stereoplan plus v.2.3 Software, Stryker- Leibinger) mit dem stereotaktischen CT des Operationstages fusioniert wurde. Mit Hilfe der gleichen Software konnte anschließend innerhalb des fusionierten stereotaktischen Bildes der Zielpunkt bestimmt und der Zugangsweg geplant werden. Sofern am Operationstag ein stereotaktisches MRT mit Gadolinium- verstärkten T1- Sequenzen durchgeführt wurde, erfolgte die Operationsplanung direkt innerhalb dieses MRT. In Zentrum 2 erfolgte die Fixation des stereotaktischen Rings (Zamoran- Dujovny open ceramic version, Stryker- Leibinger) in Intubationsnarkose. Dann wurde ebenfalls in Intubationsnarkose ein Hirn- MRT mit Gadolinium- verstärkten T1- Sequenzen durchgeführt. Die Planung der Operation erfolgte innerhalb dieses stereotaktischen MRT (Stereoplan plus v.2.3 Software, Stryker- Leibinger).

Die Zielpunktplanung sowie Zielkoordinaten waren in beiden Zentren identisch. Wie bei funktionellen stereotaktischen Eingriffen üblich, wurden die Zielpunktkoordinaten auf den Mittelpunkt einer Linie zwischen der vorderen (englisch, anterior commissure, [AC]) und hinteren (englisch, posterior commissure, [PC]) bezogen (sogenannter midACPC- Punkt). Für die Bestimmung der vorderen und hinteren Kommissur wurden axiale sowie sagittale T1-Sequenzen verwendet. Für den Nucleus subthalamicus wurden in beiden Zentren folgende Koordinaten verwendet (x, y, z in mm bezogen auf den midACPC- Punkt): 12, -3, -3 (siehe Abbildung 5).

In beiden Zentren wurden zur Überprüfung des Zielgebietes T2- gewichtete Sequenzen verwendet, um ggf. den Zielpunkt anhand dieser Sequenzen anzupassen. Dazu wurde das Zielgebiet als hypointense linsenförmige Struktur in einer axialen Schicht drei Millimeter unterhalb der ACPC- Linie identifiziert (Dormont et al., 2004; Pollo et al., 2003; Slavin et al., 2006; Yelnik et al., 2007). Sofern eine erhebliche Abweichung dieser als Nucleus subthalamicus identifizierten Struktur von dem üblichen Zielpunkt festzustellen war, erfolgte eine Anpassung der Standard- Zielpunktkoordinaten.

Abbildung 5: Darstellung des Nucleus subthalamicus anhand von koronaren (A) und sagittalen (B) Bildern aus dem Schaltenbrand- Wahren- Atlas (Schaltenbrand and Wahren, 1977). Der Standardzielpunkt ist als weißer Punkt in den beiden Ebenen eingezeichnet. Der Mittelpunkt zwischen der vorderen und hinteren Kommissur (midACPC- Punkt) wurde als roter Punkt eingezeichnet. Die weiße Linie stellt die Ebene der ACPC- Linie dar.



Schließlich erfolgte die Planung der Trajektorie zum Zielpunkt. Die Trajektorie wurde so angelegt, dass auf dem Weg zum Zielpunkt Sulci, Gefäße und Ventrikel vermieden wurden. Die entsprechenden Koordinaten und Winkel der Zielpunktplanung wurden notiert und vor der Durchführung der eigentlichen Operation am so genannten Zielpunktsimulator auf Plausibilität überprüft.

2.4. Intraoperative neurophysiologische Zielpunktbestimmung

In beiden Zentren erfolgte nach der Operationsplanung die Anlage eines Bohrlochs am errechneten Eintrittspunkt.

In Zentrum 1 wurde zunächst eine bipolare Makroelektrode (Leibinger Modell TCB 013) an den zuvor berechneten Zielpunkt gebracht und die Stimulationseffekte auf verschiedenen Höhen entlang der Trajektorie am wachen Patienten getestet (Neurostimulator N50 Leibinger). In einem bipolaren Stimulationsmodus (60 μ s, 130 Hz, ansteigende Amplitude) wurde langsam die Stimulationsamplitude erhöht. Es wurde der Effekt auf den Rigor und Akinesie auf der Körperseite kontralateral von der implantierten Stimulationselektrode überprüft. Darüber hinaus wurden die Schwellen für das Auftreten von Nebenwirkungen an allen Stimulationsorten notiert. Die häufigsten Nebenwirkungen, die unter der Stimulation auftraten, waren eine Kontraktion der Gesichts- oder Extremitätenmuskulatur, Sprechstörungen, Parästhesien oder Doppelbilder. Wenn unter dieser Makrostimulation eine zufriedenstellende Verbesserung des kontralateralen Rigors oder Akinesie von mindestens 30% auftrat und die Schwellen für beeinträchtigende Nebenwirkungen erst bei Stimulationsamplituden von 3,5 V oder mehr zu beobachten waren, wurde die Makroelektrode gegen die permanente Elektrode (Medtronic, Modell 3387) ausgetauscht. Diese wurde am Rande des Bohrlochs fixiert und für den Anschluss an die Extensionskabel und den Impulsgenerator (Medtronic, Modell 3023) vorbereitet. Im Fall einer nicht ausreichenden Symptomverbesserung oder sehr frühzeitigem Auftreten von Nebenwirkungen wurde in Abhängigkeit von den beobachteten Stimulationseffekten die Elektrode zunächst wieder entfernt und über eine andere Trajektorie, die sich 2 mm vor, hinter, lateral oder medial der ursprünglichen Trajektorie befand, wieder implantiert und die Teststimulation wiederholt. Die Elektrodenspitze der endgültig implantierten Elektrode wurde schließlich in aller Regel 3 mm unterhalb des errechneten Zielpunkts implantiert.

In Zentrum 2 wurden über das Bohrloch zunächst bis zu fünf Mikroelektroden in der so genannten „Ben Gun“- Formation in den Zielpunktbereich vorgeschoben (Abbildung 6).

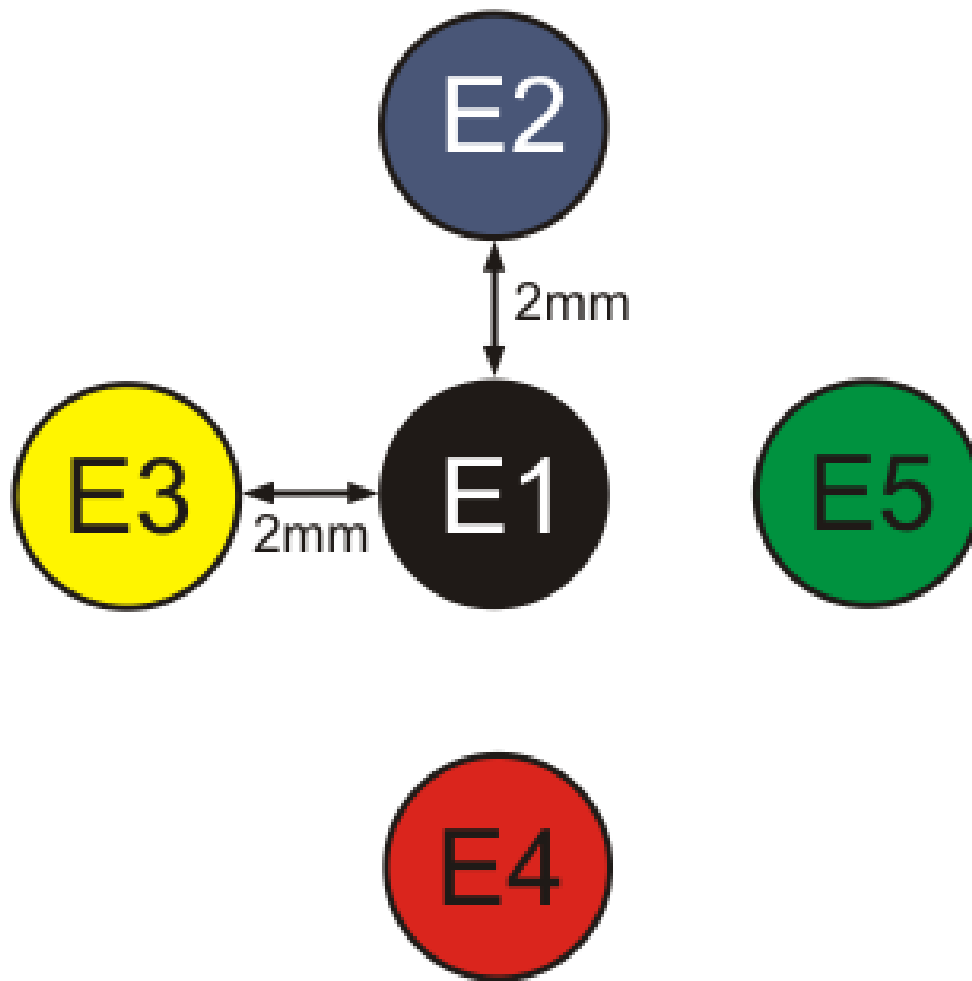


Abbildung 6: Konfiguration der Mikroelektroden, wie sie in Zentrum 2 verwendet wurden. Die zentrale Elektrode (E1) wurde von bis zu 4 weiteren Mikroelektroden umgeben. E2 stellte die Mikroelektrode in anteriorer Position, E4 in posteriorer Position dar. In Abhängigkeit von der gerade operierten Hirnseite stellten die Elektroden E3 und E5 die laterale oder mediale Elektrode dar. Der Abstand der Elektroden zu der zentralen Elektrode betrug jeweils 2mm. Diese Konfiguration der Elektroden wird nach dem Neurochirurgen Alim Benabid als „Ben Gun“ bezeichnet.

Über die Mikroelektroden erfolgt zunächst die Ableitung der neuronalen Aktivität innerhalb des Zielgebietes. Dazu wurden die Mikroelektroden zunächst 4mm oberhalb des eigentlichen Zielpunktes positioniert und in Schritten von 0,5 mm mit Hilfe einer Mikrometerschraube weiter vorgeschoben. An den jeweiligen Punkten wurde die neuronale Aktivität über die Mikroelektroden aufgezeichnet (Leadpoint, Medtronic). Die jeweils ersichtliche neuronale Aktivität wurde den unterschiedlichen anatomischen Arealen innerhalb der Zielregion zugeordnet. Im Thalamus zeigte sich eine Einzelzellaktivität mit einer Entladungsrate von etwa 15 Hz und eine Reaktion der abgeleiteten Zellen auf somatosensorische oder kinästhetische Reize (Kiss et al., 2003). In der subthalamischen Faserzone konnte

typischerweise keine Einzelzellaktivität bei insgesamt sehr geringer Hintergrundaktivität nachgewiesen werden. In einzelnen Fällen zeigte sich allenfalls eine sehr niedrigfrequente Einzellaktivität mit einer Entladungshäufigkeit von 5 Hz oder weniger (Eaton and Moss, 1989; Velasco and Molina-Negro, 1973; Velasco et al., 1976). Der Übergang in den Nucleus subthalamicus war gekennzeichnet durch einen Anstieg der Hintergrundaktivität sowie der Frequenz der Einzelzellaktivität auf Entladungsraten im Bereich zwischen 10- 80 Hz. Die Zellen zeigten typischerweise ein tonisches Aktivitätsmuster mit irregulärer Entladung und gelegentlichen Bursts (Benazzouz et al., 2002; Herzog et al., 2004; Steigerwald et al., 2008; Steigerwald and Volkmann, 2008). Der Übergang vom Nucleus subthalamicus in die Substantia nigra pars reticulata war gekennzeichnet durch einen Abfall der Hintergrundaktivität und Anstieg der tonischen Entladungsfrequenz auf etwa 80 Hz mit einem sehr regelmäßigen Inter- Spike- Intervall (Steigerwald and Volkmann, 2008)(Abbildung 7). Die intraoperative Mikroelektrodenableitung über die bis zu fünf Mikroelektroden ermöglicht auf verschiedenen Höhen eine räumliche Vorstellung über die Elektroanatomie der Zielregion. Wenn z.B. die mediale und posteriore Elektroden im gesamten Verlauf von über 6 mm oberhalb bis 3 mm unterhalb des Zielpunktes ausschließlich Fasertraktaktivität ohne Nachweis von STN- Aktivität zeigten, bedeutet dies, dass diese Elektroden den Nucleus subthalamicus verfehlt haben und wahrscheinlich innerhalb der Zona incerta liegen, welche sich medial und hinten vom Nucleus subthalamicus anschließt. In diesem Fall würde dies für eine deutlich mediale und posteriore Lokalisation der Elektroden in Bezug auf den Nucleus subthalamicus sprechen.

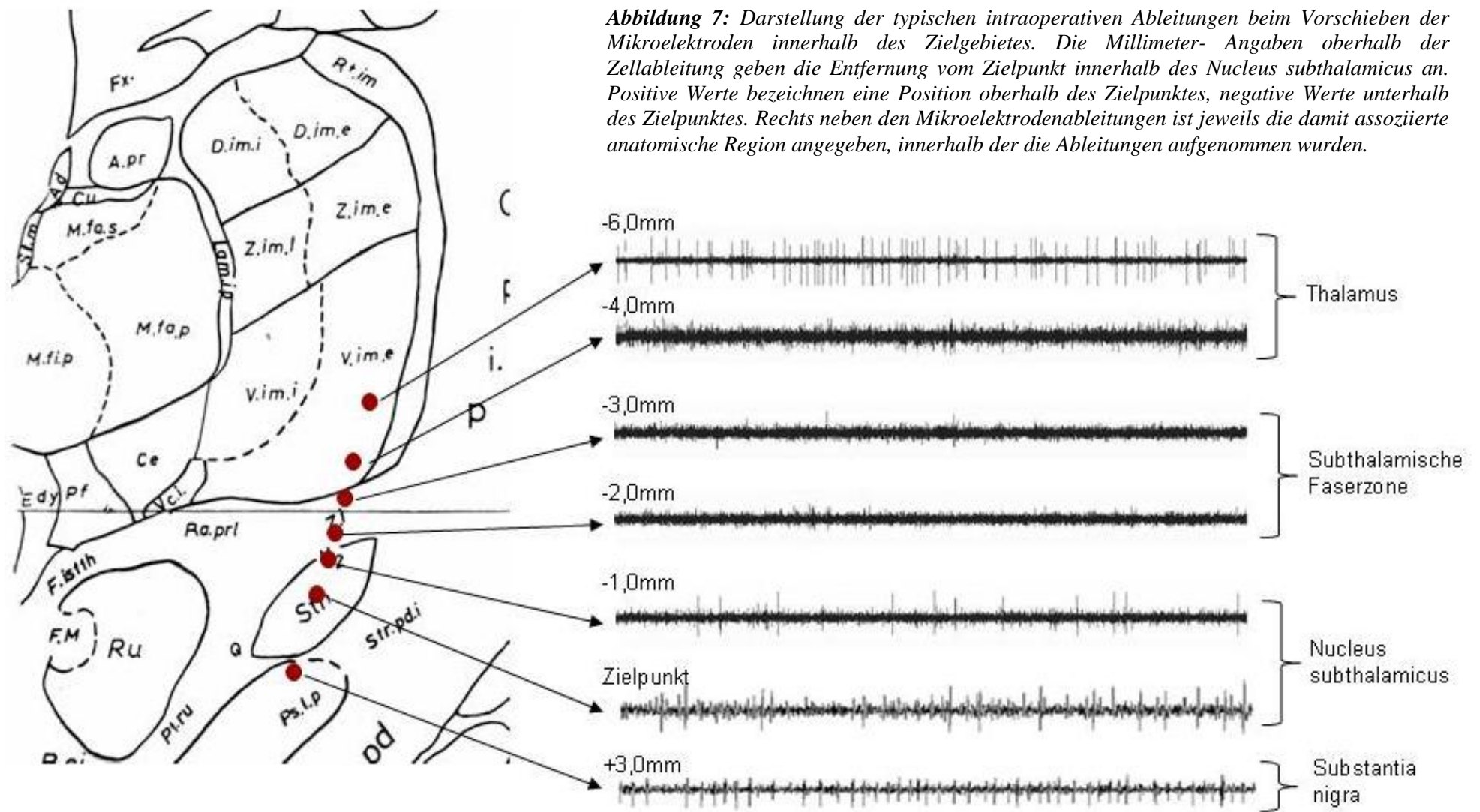


Abbildung 7: Darstellung der typischen intraoperativen Ableitungen beim Vorschieben der Mikroelektroden innerhalb des Zielgebietes. Die Millimeter-Angaben oberhalb der Zelleitung geben die Entfernung vom Zielpunkt innerhalb des Nucleus subthalamicus an. Positive Werte bezeichnen eine Position oberhalb des Zielpunktes, negative Werte unterhalb des Zielpunktes. Rechts neben den Mikroelektrodenableitungen ist jeweils die damit assoziierte anatomische Region angegeben, innerhalb der die Ableitungen aufgenommen wurden.

Im Anschluss an die intraoperative Elektrodenableitung erfolgte die Makrostimulation über die Führungskanüle der Mikroelektroden. Dabei wurde mit der Elektrode begonnen, bei der über die längste Distanz STN- Aktivität abgeleitet werden konnte. Entsprechend dem Vorgehen in Zentrum 1 wurde über einen externen Stimulator (Leadpoint, Medtronic, MN, USA) eine Stimulation mit 130 Hz und 60 μ s durchgeführt und die Stromstärke (gemessen in mA) langsam erhöht. Gleichzeitig wurde die Verbesserung der kontralateralen motorischen Symptome in Form von Rigor und Akinese überprüft. Außerdem wurde die Schwellenbestimmung für in dieser Region typischerweise auftretende Nebenwirkungen durchgeführt. Nachfolgend wurde der Effekt auf dieser Elektrode mit dem Effekt auf den anderen Elektroden, über die STN- Aktivität abgeleitet werden konnte, verglichen. Die Stimulationseffekte wurden zunächst auf Höhe des Zielpunktes und nachfolgend 2 mm unterhalb des Zielpunktes evaluiert. Schließlich wurde derjenige Trajekt ausgewählt, bei dem im Vergleich zu den anderen Elektroden der beste Effekt bei den geringsten Nebenwirkungen nachgewiesen werden konnte. Innerhalb dieses Trajekts wurde dann, nach Entfernung der Mikroelektroden, schließlich die endgültige Makroelektrode (Modell 3389, Medtronic, MN, USA) implantiert.

Die Implantation des Impulsgenerators erfolgte in beiden Zentren in der Regel am selben Tag, an dem auch die Stimulationselektroden implantiert wurden. Am Tag nach der Implantation des Impulsgenerators wurde ein Hirn- MRT durchgeführt, um eine intrazerebrale Blutung auszuschließen und die korrekte Lage der Elektroden zu überprüfen.

2.5. Postoperatives Management der Patienten

Das postoperative Management der Patienten war in beiden Zentren vergleichbar. Die initiale Einstellung der Stimationsparameter erfolgte in der Regel in den ersten beiden Wochen nach dem operativen Eingriff. In einer ersten postoperativen Evaluation während des medikamentösen OFF wurde aus den vier Kontakten der quadripolaren Elektrode derjenige Kontakt ausgesucht, welcher den besten Effekt auf die Off- Phasen- Symptomatik bei höchster Schwelle von Nebenwirkungen auswies. In den folgenden Tagen wurde die Stimationsstärke nach folgendem Algorithmus sukzessiv gesteigert, während die dopaminerge Medikation langsam reduziert wurde (Abbildung 8).

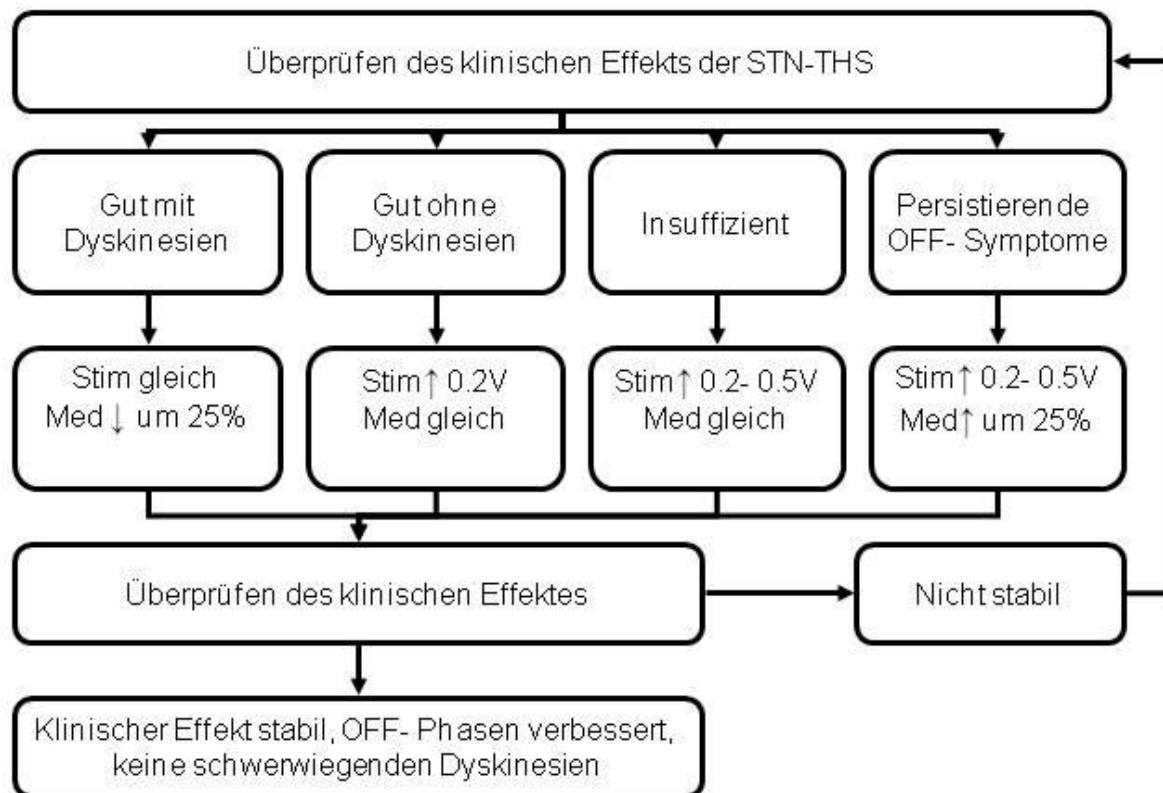


Abbildung 8: Anpassung der Stimulationsparameter sowie Medikation innerhalb der ersten zwei Wochen nach Implantation der Stimulationselektroden. Diese Einstellung findet in der Regel während des stationären Aufenthaltes in der Neurologischen Klinik statt.

Wenn sich unter der Erhöhung der Stimulationsamplitude und gleichzeitiger Reduktion der Antiparkinson- Medikamente eine zufriedenstellende Reduktion der hypokinetischen Fluktuationen eingestellt hat und keine schwerwiegenden Dyskinesien mehr zu beobachten waren, wurden die Patienten in der Regel in die häusliche Umgebung oder zur Durchführung einer weiteren Anschlussheilbehandlung in eine darauf spezialisierte Reha- Klinik entlassen. Die weitere postoperative Betreuung erfolgte überwiegend im ambulanten Rahmen, dies bedeutet, dass die Patienten wenige Wochen nach dem Eingriff wieder in die Ambulanz einbestellt wurden. Dort wurde der Effekt der Stimulation überprüft. Bei einer Verschlechterung der klinischen Symptomatik wurden entsprechende Maßnahmen ergriffen, d.h. entweder die Stimulationsstärke angepasst oder die Medikation verändert. Die Patienten stellten sich im weiteren Verlauf erneut in der Ambulanz vor, wenn eine Verschlechterung der klinischen Symptomatik eingetreten war. Entsprechend der Ausprägung der klinischen Symptomatik wurde jeweils eine Anpassung der Medikation bzw. der Stimulation versucht. Darüber hinaus wurden die meisten der in diese retrospektive Erhebung eingeschlossenen Patienten nach 3, 12 und 36 Monaten im Rahmen eines stationären Aufenthaltes evaluiert.

2.6. Prä- und postoperative Evaluation der motorischen Symptome

2.6.1. Untersuchungszeitpunkte

Die Patienten wurden präoperativ im Rahmen eines präoperativen Levodopa- Test sowie postoperativ zu den Zeitpunkten 3, 12 und 36 Monaten untersucht. Bei einigen Patienten (Zentrum 1 n= 20, Zentrum 2 n= 32) war auch eine postoperative Evaluation der motorischen Symptome nach 48 und/ oder 60 Monaten erhältlich. Jeweils der letzte bei dem Patienten erhobene Untersuchungszeitpunkt floss in die Evaluation der Langzeiteffekte ein.

2.6.2. Erfassung der postoperativen Komplikationen

Postoperativ erfolgte in beiden Zentren eine umfassende neurologische Untersuchung, um mögliche fokale neurologische Defizite aufzudecken, die als Folge der Operation aufgetreten sind. Darüber hinaus wurde bei jedem Patienten in aller Regel ein postoperatives Hirn- MRT angefertigt, um mögliche, auch asymptomatische intrakraniellen Blutungen feststellen zu können. Nur in Ausnahmefällen (n=2) wurde ein postoperatives Hirn- CT angefertigt.

2.6.3. Skalen zur prä- und postoperativen Evaluation der motorischen Symptome

Als wichtigster Zielparameter wurde der motorische Teil des „Unified Parkinson’s Disease Rating Scale“ (UPDRS III) erhoben. Die Skala ist im Folgenden dargestellt:

Tabelle 3: Darstellung des Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS), motorischer Teil. Die einzelnen Items wurde jeweils mit Punktzahlen von 0- 4 (nicht vorhanden- schwer ausgeprägt) bewertet. Die maximale Punktzahl ist 108.

18. Sprache:
Normal/ Leichter Verlust an Ausdruck, Deutlichkeit und/oder Lautstärke/ Monoton, verwaschen aber verständlich; mäßig beeinträchtigt/ Deutlich beeinträchtigt, schwer verständlich/ Unverständlich
19. Gesichtsausdruck
Normal/ Minimale Hypomimie, könnte als „Poker Face“ noch normal sein/ Leichte aber sichere Verminderung des Gesichtsausdruckes/ Mäßige Hypomimie; der Mund ist zeitweise nicht geöffnet/ Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht; der Mund steht mindestens ½ cm offen
20. Ruhetremor:
Nicht vorhanden/ Leicht und selten vorhanden/ Geringe Amplitude und ständig vorhanden. Oder mäßige Amplitude aber nur zeitweise vorhanden/ Mäßige Amplitude und meist vorhanden/ Große Amplitude und meist vorhanden
21. Halte- und Aktionstremor
Nicht vorhanden/ Leicht und selten vorhanden/ Geringe Amplitude und ständig vorhanden. Oder mäßige Amplitude aber nur zeitweise vorhanden/ Mäßige Amplitude und meist vorhanden/ Große Amplitude und meist vorhanden
22. Rigor: (beurteilt aufgrund passiver Bewegung der großen Gelenke, während der Patient entspannt sitzt. Das „Zahnradphänomen“ wird vernachlässigt)
Nicht vorhanden/ Leicht oder nur feststellbar, wenn durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen provoziert/ Leichter bis mäßiger Rigor/ Starker Rigor, aber die Endstellung der Gelenke wird ohne Schwierigkeiten erreicht/ Schwerer Rigor, die Endstellung der Gelenke kann nur mit Schwierigkeiten erreicht werden.

23. Finger-Tippen: (Der Patient tippt Zeigefinger und Daumen einer Hand möglichst rasch und mit möglichst großer Amplitude aufeinander. Jede Hand wird einzeln geprüft)
Normal/ Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude./ Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentliche Unterbrechung der Bewegung möglich/ Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung/ Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden.
24. Handbewegungen: (Der Patient öffnet und schließt die Hand möglichst rasch und mit möglichst großer Amplitude. Jede Hand wird einzeln geprüft)
Normal/ Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude./ Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentliche Unterbrechung der Bewegung möglich/ Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung/ Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden
25. Rasche Wendebewegung der Hände: (Gleichzeitige Pronations/Supinations-Bewegung beider Hände, waagrecht oder senkrecht, mit größtmöglicher Amplitude)
Normal/ Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude./ Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentliche Unterbrechung der Bewegung möglich/ Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung/ Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden
26. Bein-Beweglichkeit: (Der Patient tippt mit den Fersen rasch auf den Boden, wobei das ganze Bein angehoben wird. Die Amplitude der Bewegung sollte mindestens 10 cm betragen)
Normal/ Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude./ Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentliche Unterbrechung der Bewegung möglich/ Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung/ Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden
27. Vom Stuhl aufstehen: (Der Patient versucht sich von einem Holz- oder Metallstuhl mit gerader Lehne zu erheben, wobei die Arme auf der Brust verschränkt gehalten werden)
Normal/ Langsam, benötigt eventuell mehr als einen Versuch/ Stützt sich an den Armlehnen ab/ Fällt leicht zurück, braucht möglicherweise mehr als einen Versuch, aber kann ohne Hilfe aufstehen/ Kann ohne Hilfe nicht aufstehen
28. Haltung:
Normal aufrecht/ Nicht ganz aufrecht, leicht gebeugt; könnte bei einem älteren Menschen normal sein/ Mäßig gebeute Haltung, eindeutig pathologisch; eventuell leicht zur Seite geneigt/ Stark gebeute Haltung mit Kyphose; eventuell mäßig zu einer Seite geneigt/ Ausgeprägte Flexion mit extrem abnormer Haltung
29. Gang:
Normal/ Geht langsam, schlurft eventuell kleinschrittig, aber keine Starthemmung oder Propulsionstendenz/ Gang erschwert, aber keine oder nur geringe Hilfe notwendig; Starthemmung, Kurzschrittigkeit oder Propulsions-tendenz ist möglich/ Schwere Gangstörung, Hilfe erforderlich/ Gehen auch mit Hilfe nicht möglich
30. Haltungsstabilität: (Reaktion auf ein plötzliches Rückwärtsziehen an den Schultern, während er mit offenen Augen und leicht gespreizten Beinen aufrecht steht. Der Patient ist darauf vorbereitet)
Normal/ Retropulsion, fängt sich aber ohne Hilfe/ Keine Ausgleichsbewegung, würde fallen, wenn nicht vom Untersucher aufgefangen/ Sehr unsicher, verliert leicht spontan das Gleichgewicht/ Kann ohne Hilfe nicht stehen
31. Bradykinese: (Gesamteindruck aus Langsamkeit, Zögern, vermindertem Mitschwingen der Arme, geringer Bewegungsamplitude und allgemeiner Bewegungsverarmung)
Nicht vorhanden/ Minimale Verlangsamung, die Bewegungen erhalten dadurch einen überlegten Charakter; könnte bei manchen älteren Menschen normal sein. Reduzierte Bewegungsamplitude ist möglich/ Leichte Verlangsamung und Verarmung der Bewegung, die eindeutig pathologisch ist. Alternativ etwas verminderte Bewegungsamplitude/ Mäßige Verlangsamung, Verarmung oder Amplitudenverminderung der Bewegung/ Ausgeprägte Verlangsamung, Verarmung oder Amplitudenverminderung der Bewegung

Als weitere Parameter wurde der Hoehn und Yahr- Score erhoben. Darüber hinaus wurde die sogenannte Levodopa- Äquivalenzdosis (LED in mg) berechnet. Dabei wurden die Gesamt-Tagesdosis von Levodopa addiert und zusätzlich die Tagesdosis der Dopaminagonisten in die entsprechende Levodopa- Tagesdosis nach folgender Tabelle umgerechnet:

Tabelle 4: Umrechnungstabelle für die Berechnung der Levodopa- Äquivalenzdosis (mg). dabei entspricht der Wert der jeweils in der rechten Spalte angegeben wird 100mg Levodopa.

Wirkstoff	Äquivalenzdosis (mg)
Levodopa	100
Levodopa ret.	70
Pramipexol	0,7
Ropinirol	3-5
Cabergolin	2
Pergolid	1
α -Dihydroergocryptin	20-40
Apomorphin	3-5
Bromocriptin	10-15
Rotigotin	2-4

2.6.4. Durchführung des präoperativen Levodopa- Tests

Der präoperative Levodopa- Test wurde in beiden Zentren in einheitlicher Art und Weise durchgeführt. Im Vorfeld des präoperativen Levodopa- Test wurden Dopaminagonisten entsprechend ihrer pharmakologischen Halbwertszeit abgesetzt. D.h. Dopaminagonisten wie Cabergolin mit einer Halbwertszeit von 24 Stunden wurden bereits ca. 1 Woche vor Durchführung des Levodopa- Tests abgesetzt, die übrigen Dopaminagonisten in der Regel 3 Tage vor der Durchführung. Die letzte Levodopa- Dosis wurde 12 Stunden vor Testbeginn verabreicht. Nach den Standards des CAPIT- Protokolls (Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations) (Langston et al., 1992) sollten die Patienten in den beiden Zuständen untersucht werden, die nach übereinstimmender Meinung von Arzt und Patient dem schlechtesten OFF- Zustand sowie dem besten ON- Zustand entsprechen oder wenigstens nahe kommen. Um möglichst zuverlässig einen ON- Zustand herbeizuführen, wurde üblicherweise das 1,5fache der morgendlichen Levodopa- Äquivalenzdosis in Form eines löslichen Levodopa- Präparates gegeben. Wenn Unsicherheit darüber bestand, ob der schlechteste OFF- Zustand bzw. der beste ON- Zustand tatsächlich erreicht wurden, musste

gelegentlich ein zweiter Levodopa- Test durchgeführt werden. Manche, insbesondere jüngere Patienten mit einem „Early- onset- Parkinson“ mussten aufgrund des stärkeren Levodopa- Langzeiteffektes länger als 12 Stunden nüchtern bleiben, bevor sie in ihren schlechtesten OFF- Zustand gerieten.

Der Levodopa- Test wurde bei allen Patienten videodokumentiert und bei Unklarheiten durch einen zweiten Untersucher re-evaluiert.

2.6.5. Postoperative Evaluierung des motorischen Zustands

Postoperativ wurden ebenfalls der UPDRS III sowie der Hoehn und Yahr- Score bestimmt. Entsprechend ihrer pharmakologischen Halbwertszeit wurden Dopaminagonisten vor der postoperativen Evaluierung abgesetzt. Es wurden folgende Zustände untersucht: Med OFF/ Stim ON, Med OFF/ Stim OFF, Med ON, Stim OFF sowie Med ON/ Stim ON. Für die spätere Auswertung wurde ausschließlich der Zustand Med OFF/ Stim ON herangezogen, der dem reinen Stimulationseffekt ohne Medikamentenwirkung entspricht.

2.6.6. Erfassung der Daten

Die Daten des präoperativen Levodopa- Test sowie der postoperativen Erhebungen wurden in eine selbstentworfene Datenbank (Filemaker, Filemaker Inc, CA, USA) eingepflegt (siehe Abbildung 9). Über selbstgeschriebene Routinen konnten die Daten exportiert und in entsprechenden Statistikprogrammen ausgewertet werden. Es wurden jeweils Unterscores für Tremor, Rigor, Extremitäten- Bradykinesie, axiale und orofaziale Symptome aus den Items 18-31 des UPDRS III gebildet: Tremor: 20, 21, Rigor: 22, Bradykinesie: 23,24,25,26, axiale Symptome: 27,28,29,30, orofaziale Symptome: 18,19.

Neuer Datensatz

Neue Stammdaten

Patienten ID	39	STN	Name	[REDACTED]	Datum	11.02.2003
Med Status	<input checked="" type="checkbox"/> Med OFF <input type="checkbox"/> Med ON	Stim Status	<input type="checkbox"/> Stim OFF <input checked="" type="checkbox"/> Stim ON	Untersuchung	U12	
Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (Nur Med OFF Stim ON)						
Intell. Funktionen	0	Denkstörung	0	Depression	0	
Antrieb/Initiative	0					
Aktivitäten des tägl. Lebens (Nur Stim ON)						
Sprache	1	Speichelfluss	0	Schlucken	0	
Handschrift	1	Umgang Essbesteck	1	An- und Auskleiden	1	
Körperpflege	1	Umdrehen im Bett	1	Stürze	0	
Freezing	0	Gehen	1	Tremor	0	
Sensor. Beschwerden	1					
Untersuchung der Motorik						
Sprache	1	Gesichtsausdruck	1	Ruhetremor Kinn	0	
Ruhetremor re. Arm	0	Ruhetremor li. Arm	0	Ruhetremor re. Bein	0	
Ruhetremor li. Bein	0	Haltetremor re. Arm	0	Haltetremor li. Arm	0	
Rigor Hals	2	Rigor re. Arm	1	Rigor li. Arm	1	
Rigor re. Bein	0	Rigor li. Bein	0	Fingertippen re.	1	
Fingertippen li.	1	Handbewegungen re.	1	Handbewegungen li.	1	
Wendebewegungen re.	1	Wendebewegungen li.	1	Beinbeweglichkeit re.	0	
Beinbeweglichkeit li.	0	Vom Stuhl aufstehen	0	Haltung	1	
Gang	1	Haltungsstabilität	1	Bradykinese	1	
Komplikationen der Behandlung (Nur Med OFF Stim ON)						
Dauer Dyskinesien	1	Behinderung Dyskin.	2	Schmerzen Dyskinesien	0	
Morgendystonie	0	Vorhersagbarkeit OFF	1	OFF ohne Bezug	1	
Plötzliche OFF	1	Anteil des Tages im OFF	2	Appetitlosigkeit etc.	0	
Schlafstörung	0	Kreislauffehlregulation	0			
Hoehn und Yahr	2,5	Schwab und England	90			
Dyskinesien						
Form der Dyskinesie	OFF	Dyskinesien Gesicht	0	Dyskinesien Hals	0	
Dyskinesien Arm re.	1	Dyskinesien Arm li.	1	Dyskinesien Rumpf	0	
Dyskinesien Bein re.	1	Dyskinesien Bein li.	1			
Medikamente						
L-Dopa	100	Ropinirol	15	Cabergolin		
Pergolid		DHEC		Pramipexol		
BRC		Apomorphin		Lisurid		
Auswertung						
Summe motor UPDRS	total 16	rechts 4	links 4	Summe ADL 8	total UPDRS 32	
Summe Einzelitems	Tremor 0	Rigor 0	Bradykinese 6	Axial 3	orofazial 2	
Dyskinesien UPDRS 4	3	Dyskinesie Score	4			

Abbildung 9: Eingabefelder der Datenbank, mit deren Hilfe der UPDRS, Dyskinesien, die Levodopa-Äquivalenzdosis erfasst wurden. Die einzelnen Subscores des UPDRS sowie die Levodopa-Äquivalenzdosis wurden in der Datenbank automatisch berechnet.

Da das postoperative Ansprechen der motorischen Symptome wesentlich von der präoperativen Levodopa- Antwort abhängt, beschlossen wir -Empfehlungen anderer Publikationen folgend (Kleiner-Fisman et al., 2006)- das postoperative Stimulationsergebnis auf das präoperativen Ansprechen auf Levodopa zu beziehen. Dazu bildeten wir den Quotienten (R) aus dem prozentualen postoperativen Ansprechen des UPDRS auf die STN- Stimulation im Vergleich zu dem präoperativen Ansprechen auf Levodopa nach folgender Formel:

$$R = (\text{UPDRS}_{\text{präOFF}} - \text{UPDRS}_{\text{MedOFFStimON}}) / (\text{UPDRS}_{\text{präOFF}} - \text{UPDRS}_{\text{präON}})$$

Ein R- Wert von 1 entspricht einem Stimulationseffekt, der so groß ist wie der präoperativen Levodopa- Effekt. Ein R- Wert von <1 entspricht einem schlechteren Stimulationseffekt im Vergleich zu dem präoperativen Levodopa- Effekt, ein R- Wert >1 entsprechend einem besserem Effekt im Vergleich zu Levodopa. Der R- Wert wurde für den UPDRS III sowie für die Subscores Tremor, Rigor, Bradykinesie, axiale und orofaziale Symptome gebildet. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, dass eventuelle Unterschiede im Erkrankungsschweregrad der Patienten bei Studieneinschluss oder ihrem Ansprechen auf Levodopa nicht zur Varianz des Studienendpunktes beitragen.

2.7. Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit Hilfe des Kolmogorov- Smirnov- Tests auf Normalverteilung untersucht. Da alle Daten normalverteilt waren, wurde zum Vergleich zwischen den Gruppen der Student's t- Test verwendet (Signifikanzlevel $P < 0,05$). Für den Vergleich der Geschlechterverteilung wurde der Kruskal– Wallis- Test verwendet.

Wir führten eine Analysis of Covariance (ANCOVA), also eine Kovarianzanalyse durch. Als abhängige Variable diente dabei das Verhältnis von präoperativer Verbesserung durch Levodopa zu postoperativem Ansprechen auf die STN- Stimulation (R) für den UPDRS III- Score, und die Subscores für Rigor und Bradykinesie. Unabhängige Faktoren und Variablen waren Operationsmethode (Makrostimulation vs. MMM), Alter, Krankheitsdauer, präoperative Levodopa- Äquivalenzdosis, Veränderung der LED und Stimationsenergie.

Die Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe von SPSS (Version 15, SPSS Inc, IL, USA) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika

3.1.1.Zentrum 1

Innerhalb des Zentrums 1 wurden 39 konsekutive Patienten in die Verlaufsbeobachtung eingeschlossen. 30 % der operierten Patienten waren Frauen, 70% Männer. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Operation lag bei $61,1 \pm 5,4$ Jahren, die Krankheitsdauer bei $16,1 \pm 6,9$ Jahren. Der Hoehn und Yahr- Score (maximal 5) lag zum Zeitpunkt der Operation in der Off- Phase bei $3,4 \pm 1,2$ Punkten, der präoperative UPDRS III- Score bei $51,3 \pm 13,4$ Punkten (maximal 108 Punkte). Die Patienten zeigten im präoperativen Levodopa- Test eine Reduktion des UPDRS III von $74,9 \pm 16,5$ %. Die Levodopa- Äquivalenzdosis lag präoperativ bei 948 ± 388 mg.

3.1.2.Zentrum 2

Aus dem Zentrum 2 wurden 50 Patienten in die Verlaufsbeobachtung eingeschlossen. 34% der operierten Patienten waren Frauen, entsprechend waren 66% der Patienten Männer. Das durchschnittliche Alter bei diesen Patienten lag bei $58,8 \pm 10,5$ Jahren, die durchschnittliche Krankheitsdauer lag bei $16,6 \pm 6,1$ Jahren. Der Hoehn und Yahr- Score lag zum Zeitpunkt der Operation in der Off- Phase bei $3,6 \pm 1,3$ Punkten, der präoperative UPDRS III- Score bei $46,7 \pm 13,7$. Im präoperativen Levodopa- Test zeigte sich eine Verbesserung des UPDRS III um 55,4% . Die präoperative Levodopa- Äquivalenzdosis lag bei 993 ± 405 mg.

3.1.3.Vergleich zwischen Zentrum 1 und 2

Ein statistischer Vergleich zwischen den Patientengruppen aus Zentrum 1 und 2 zeigt, dass lediglich das präoperative Ansprechen der Patienten auf die Levodopa- Dosis bei den Patienten aus Zentrum 1 signifikant besser war als bei denen aus Zentrum 2 ($74,9 \pm 16,5$ vs. $55,4 \pm 18,5$ %, $P= 0,006$). Die übrigen Baseline- Charakteristika der Patienten zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 5).

Table 5: Baseline- Charakteristika der Patientengruppen aus Zentrum 1 und Zentrum 2
 Abkürzung: LED= Levodopa- Äquivalenz- Dosis.

	Zentrum 1	Zentrum 2	Signifikanzlevel
Verhältnis Frauen: Männer	30 : 70	34 : 66	P = 0,456
Alter (Jahre)	61,1 ± 5,4	58,8 ± 10,5	P = 0,241
Krankheitsdauer (Jahre)	16,1 ± 6,9	16,6 ± 6,1	P = 0,692
Präoperative LED (mg)	948 ± 388	993 ± 405	P = 0,662
Postoperative LED (mg) (>36 months)	620± 312	639 ± 391	P = 0,811
Präoperativer UPDRS III (Off) (Med OFF)	51,3 ± 13,4	46,7 ± 13,7	P = 0,123
Präoperative UPDRS (On) (Med ON)	12,9 ± 8,9	21,1 ± 11,0	P = 0,0001
Präop. Ansprechen L-Dopa (%)	74,9 ± 16,5	55,4 ± 18,5	P = 0,006

3.2. Einfluss der STN- Stimulation auf den nicht- normierten UPDRS

Sowohl in der Patientenkohorte aus Zentrum 1 als auch aus Zentrum 2 führte die STN- Stimulation zu einer signifikanten Reduktion des gesamten UPDRS III- Scores als auch der einzelnen UPDRS- Subscores. Die UPDRS III- Werte zu den unterschiedlichen Zeitpunkten der Untersuchung sind in der Tabelle 6 angegeben.

3.2.1.Zentrum 1

Demnach führte die STN- Stimulation in der Patienten- Gruppe aus Zentrum 1 3 Monate postoperativ zu einer Verbesserung des UPDRS III- Gesamtscores gegenüber dem präoperativen Score im medikamentösen Off um 64%, nach 12 Monate um 55%, zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung um 35,7%. In den einzelnen Subscores zeigte sich zu den Zeitpunkten 3 und 12 Monate sowie zum letzten Untersuchungszeitpunkt für den Rigor Verbesserungen um 75, 65 und 65%, für den Tremor um 87, 83 und 67%, für die Bradykinesie um 54%, 47% und 17%. Für die axialen Symptome lagen die Veränderungen zu den drei Zeitpunkten bei 68, 55 und 33%, für orofaziale Symptome bei 45, 26 und -5%.

3.2.2.Zentrum 2

Für die Patienten aus Zentrum 2 kam es zu den genannten Zeitpunkten zu einer Verbesserung des Gesamt- UPDRS III- Scores um 53, 59 und 43%, des Rigors um 62, 71 und 77%, des Tremors um 84, 69 und 74% sowie der Bradykinesie um 47, 55 und 44%. Die axialen Symptome besserten sich um 55, 58 und 35%, die orofazialen um 33, 19 und 3%.

3.2.3.Vergleich zwischen Zentrum 1 und 2

Der Vergleich zwischen den einzelnen Zentren zeigte, dass die Patienten aus Zentrum 1 bei der letzten klinischen Visite einen signifikant niedrigeren Score für den Gesamt- UPDRS III, den Rigor- Subscore und den Bradykinesie- Subscore hatten. Die übrigen Werte waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Zentren.

Tabelle 6: UPDRS III- Werte inklusive des Gesamtwertes und der einzelnen Subscores zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten für Patienten aus Zentrum 1 und Zentrum 2. Mit Hilfe eines t- Tests (Signifikanzlevel $P < 0,05$) wurden die jeweiligen Absolutwerte zwischen Zentrum 1 und Zentrum 2 statistisch miteinander verglichen. Der P- Wert dieses statistischen Vergleichs ist jeweils in Klammern angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede wurden fett gedruckt.

	<i>Präoperativ Med OFF</i>		<i>Präoperativ Med ON</i>		<i>Postoperativ 3 Monate (Med OFF/Stim ON)</i>		<i>Postoperativ 12 Monate (Med OFF/Stim ON)</i>		<i>Postoperativ Letzte Untersuchung (Med OFF/Stim ON)</i>	
	<i>Zentrum 1</i>	<i>Zentrum 2</i>	<i>Zentrum 1</i>	<i>Zentrum 2</i>	<i>Zentrum 1</i>	<i>Zentrum 2</i>	<i>Zentrum 1</i>	<i>Zentrum 2</i>	<i>Zentrum 1</i>	<i>Zentrum 2</i>
UPDRS III										
Gesamt	51,3 ± 13,4	46,8 ± 13,7 (P=0,123)	12,9 ± 8,9	21,0 ± 11,0 (P=0,0001)	18,0 ± 11,7	22,0 ± 11,4 (P=0,124)	22,9 ± 14,8	19,0 ± 9,6 (P=0,168)	33,0 ± 12,2	26,5 ± 11,8 (P=0,014)
Rigor	11,1 ± 3,8	9,0 ± 4,2 (P=0,021)	1,8 ± 2,3	3,8 ± 3,0 (P=0,001)	2,8 ± 3,2	3,4 ± 3,1 (P=0,379)	3,9 ± 3,8	2,6 ± 2,3 (P=0,060)	3,8 ± 3,9	2,1 ± 2,8 (P=0,023)
Tremor	5,4 ± 5,4	5,8 ± 6,1 (P=0,761)	0,8 ± 2,0	1,1 ± 2,1 (P=0,081)	0,7 ± 1,6	0,9 ± 1,3 (P=0,095)	0,9 ± 2,1	1,2 ± 1,6 (P=0,647)	1,8 ± 2,2	1,5 ± 1,8 (P=0,618)
Bradykinesie	18,1 ± 5,6	17,3 ± 6,3 (P=0,577)	5,2 ± 4,1	7,9 ± 5,5 (P=0,010)	8,3 ± 5,6	9,1 ± 5,7 (P=0,554)	9,6 ± 6,1	7,7 ± 5,4 (P=0,154)	15,0 ± 5,5	9,7 ± 5,1 (P=0,0001)
Axiale Symptome	9,9 ± 4,3	8,5 ± 3,5 (P=0,111)	3,2 ± 3,2	3,8 ± 2,6 (P=0,318)	3,2 ± 3,0	3,8 ± 2,8 (P=0,364)	4,5 ± 4,2	3,6 ± 2,7 (P=0,295)	6,6 ± 3,9	5,5 ± 3,4 (P=0,172)
Orofazial	3,8 ± 1,4	3,6 ± 1,6 (P=0,540)	1,4 ± 1,2	2,2 ± 1,4 (P=0,006)	2,1 ± 1,6	2,4 ± 1,4 (P=0,360)	2,8 ± 1,8	2,9 ± 1,2 (P=0,894)	4,0 ± 1,6	3,5 ± 1,5 (P=0,109)

Da die Patientengruppen präoperativ ein unterschiedliches Ansprechen auf Levodopa zeigten, verwendeten wir nachfolgend das Verhältnis zwischen präoperativer Verbesserung des UPDRS III und dem postoperativen Ansprechen auf die STN- Stimulation, um den Stimulationseffekt der beiden Zentren direkt miteinander vergleichen zu können.

3.3. Einfluss der STN- Stimulation auf motorische Symptome im Verhältnis zur präoperativen Levodopa- Antwort

3.3.1. Einfluss STN- Stimulation auf gesamten UPDRS III

Im Zentrum 1 zeigte sich 3 und 12 Monate postoperativ ein Verhältnis zwischen dem präoperativen Ansprechen auf Levodopa und dem postoperativen Ansprechen auf die STN- Stimulation (R_{gesamt}) von 0,91 und 0,85, d.h. der Effekt der Stimulation war in etwa vergleichbar mit dem präoperativen Ansprechen auf Levodopa. Bei dem letzten Untersuchungszeitpunkt (durchschnittlich 49,3 Monate postoperativ) kam es hingegen zu einem Abfall des Stimulationseffektes auf eine R_{gesamt} von 0,39. Der Unterschied zu den R- Werten zu den Zeitpunkten 3 und 12 Monaten war statistisch signifikant ($P < 0,001$, t- Test). Bei den Patienten aus Zentrum 2 zeigte sich 3 und 12 Monate postoperativ ein R_{gesamt} von 1,01 und 1,26. Zum Zeitpunkt der letzten klinischen Untersuchung (durchschnittlich nach 46,6 Monate) lag der R_{gesamt} - Wert bei 0,82. Die Verbesserung des R- Wertes nach 12 Monaten im Vergleich zu dem Wert nach 3 Monaten war statistisch signifikant ($P = 0,008$). Der Abfall des R- Wertes zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung war sowohl im Vergleich zu dem Ergebnis nach 3 Monaten ($P = 0,36$) als auch nach 12 Monaten ($P = 0,01$) ebenfalls statistisch signifikant.

Vergleicht man die R- Werte beider Zentren miteinander, so waren die R- Werte 3 Monate nach Implantation der Stimulationselektroden statistisch nicht voneinander verschieden. Nach 12 Monaten zeigte sich jedoch, dass der R- Wert in Zentrum 2 signifikant höher war ($P = 0,002$) als in Zentrum 1. Das gleiche galt auch für den Zeitpunkt der letzten Untersuchung mit einem signifikant höheren Wert ($P = 0,004$) für Patienten im Zentrum 1 (Abbildung 10).

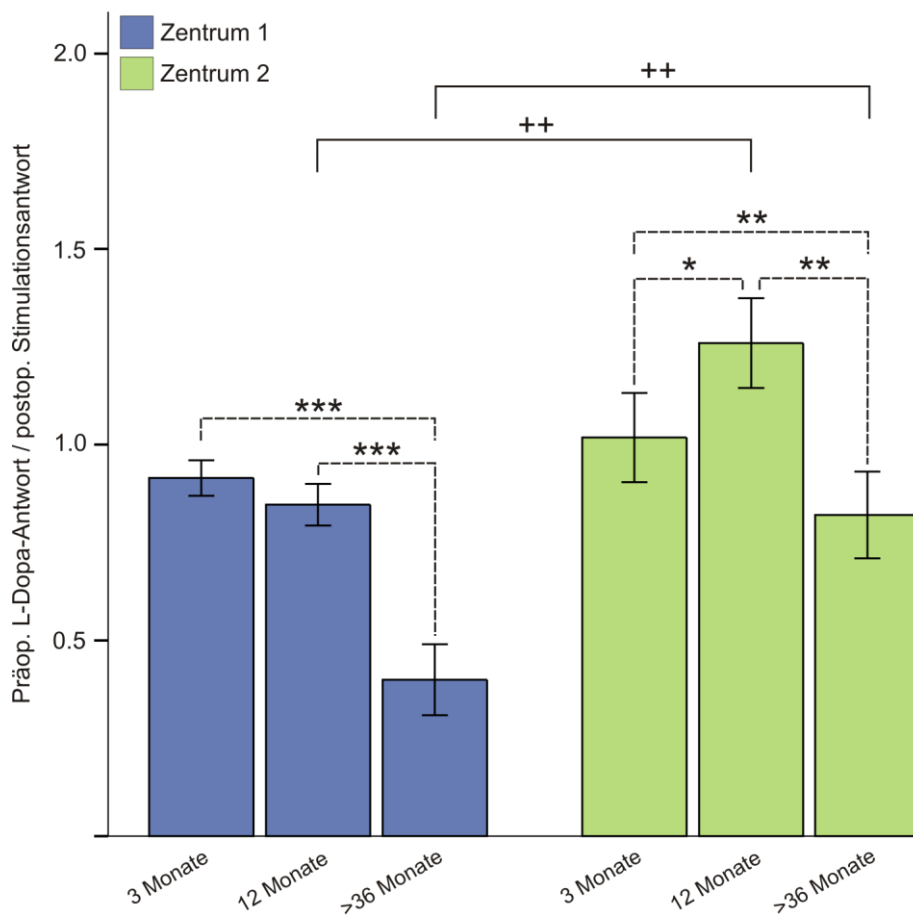


Abbildung 10: Darstellung des Verhältnisses zwischen der präoperativen Verbesserung des gesamten UPDRS III nach Gabe von Levodopa und der postoperativen Veränderung durch die STN-Stimulation. Je höher der R- Wert ist, desto besser ist der Stimulationseffekt im Vergleich zum Medikamenteneffekt. Es ist der Mittelwert mit dem mittleren Standardfehler angegeben.

*: $P < 0,05$, **: $P < 0,001$, ***: $P > 0,0001$ für den Vergleich innerhalb der Gruppe aus einem Zentrum.

++: $P < 0,001$ für den Intergruppen- Vergleich. Verwendet wurde jeweils ein *t*- Test.

3.3.2. Einfluss STN- Stimulation auf den Rigor

In der Patientenkohorte aus dem Zentrum 1 ergab sich 3 und 12 Monate sowie zum letzten Untersuchungszeitraum ein Verhältnis zwischen präoperativen Ansprechen auf Levodopa und postoperativen Stimulationseffekt R_{Rigor} von 0,98, 0,91 und 0,87. Der Unterschied zwischen diesen Werten war statistisch nicht signifikant. Für die Patienten aus Zentrum 2 lag der R_{Rigor} bei 1,37, 1,57 und 1,64. Auch diese Werte unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Beim Vergleich der beiden Gruppen untereinander waren in Zentrum 2 die R_{Rigor} - Werte 12 Monate postoperativ und zum Zeitpunkt der letzten Evaluation statistisch signifikant größer als bei den Patienten aus Zentrum 1 ($P=0,004$) (Abbildung 11).

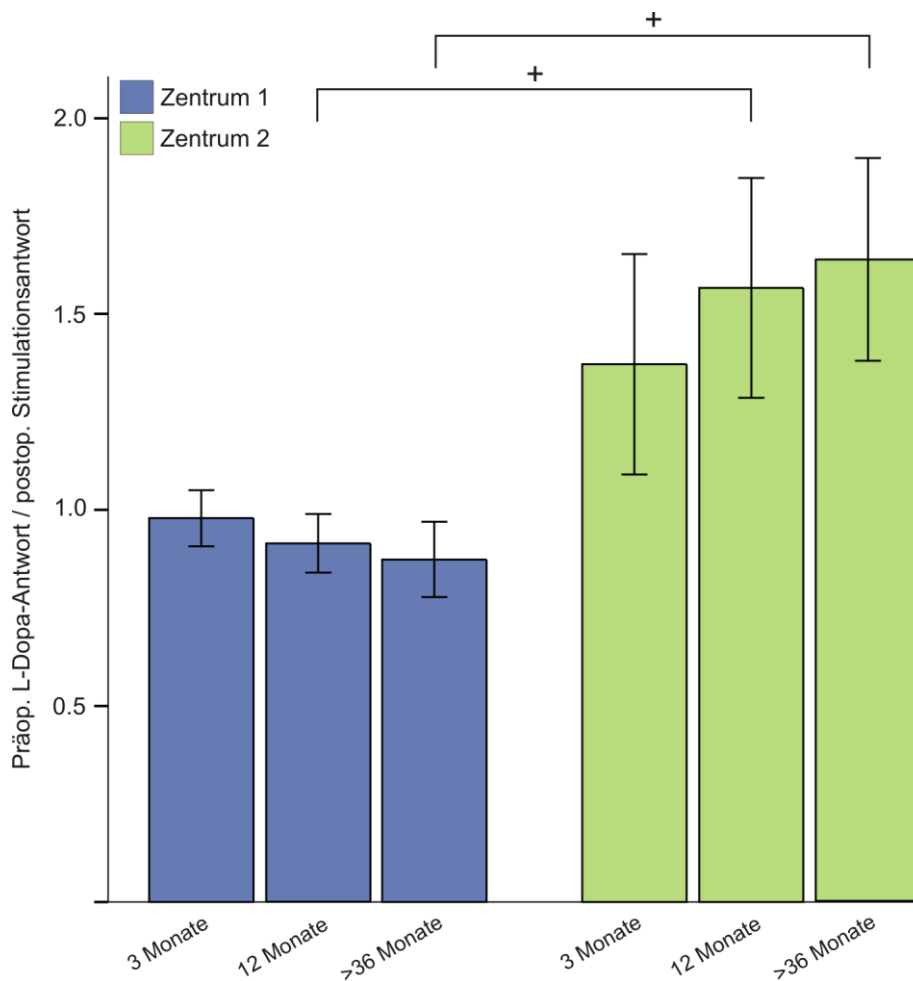


Abbildung 11: Darstellung des Verhältnisses zwischen der präoperativen Verbesserung des Subscores für den Rigor nach Gabe von Levodopa und der postoperativen Veränderung durch die STN- Stimulation. Je höher der R- Wert ist, desto besser ist der Stimulationseffekt im Vergleich zum Medikamenteneffekt. Es ist der Mittelwert mit dem mittleren Standardfehler angegeben.
 +: $P < 0,05$ für den Intergruppen- Vergleich. Verwendet wurde ein t- Test.

3.3.3. Einfluss STN- Stimulation auf die Extremitäten- Bradykinesie

Für Patienten aus dem Zentrum 1 lag das Verhältnis zwischen präoperativem Ansprechen auf Levodopa und postoperativem Stimulationseffekt ($R_{\text{Bradykinesie}}$) zu den Zeitpunkten 3 und 12 Monate sowie dem letzten Untersuchungszeitpunkt bei 0,75, 0,77 und 0,11. Die Verschlechterung zum letzten Untersuchungszeitpunkt war statistisch signifikant sowohl beim Vergleich zu der Evaluation nach 3 Monaten ($P < 0,0001$) als auch nach 12 Monaten ($P < 0,0001$).

Für das Zentrum 2 zeigten sich zu den jeweiligen Zeitpunkten $R_{\text{Bradykinesie}}$ - Werte von 1,29, 1,46 und 1,06. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

Der Inter- Gruppen- Vergleich zeigte für den letzten klinischen Untersuchungszeitpunkt eine statistisch signifikant höheren Wert für das Zentrum 2 ($P= 0,004$) (Abbildung 12).

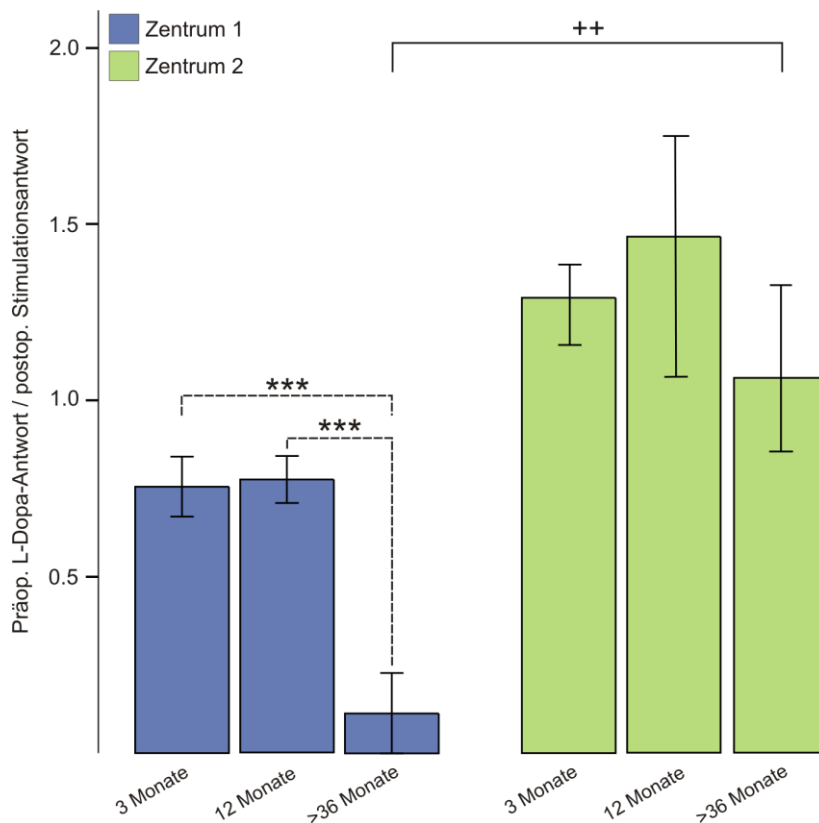


Abbildung 12: Darstellung des Verhältnisses zwischen der präoperativen Verbesserung des Subscores für die Bradykinesie nach Gabe von Levodopa und der postoperativen Veränderung durch die STN- Stimulation. Je höher der R- Wert ist, desto besser ist der Stimulationseffekt im Vergleich zum Medikamenteneffekt. Es ist der Mittelwert mit dem mittleren Standardfehler angegeben.

***: $P > 0,0001$ für den Vergleich innerhalb der Gruppe aus einem Zentrum.

++: $P < 0,001$ für den Intergruppen- Vergleich. Verwendet wurde jeweils ein t- Test.

3.3.4. Einfluss STN- Stimulation auf den Tremor

Bei der Auswertung des Verhältnisses zwischen präoperativem Ansprechen und dem postoperativen Stimulationseffekt für den Tremor (R_{Tremor}) zeigten sich für die Patienten aus Zentrum 1 folgende Werte zu den Zeitpunkten 3 und 12 Monaten sowie dem letzten Untersuchungszeitpunkt: 0,89, 0,84 und 1,26. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Werten waren statistisch nicht signifikant. Bei den Patienten des Zentrums 2 zeigten sich für R_{Tremor} Werte von 1,06, 0,98 und 0,96. Auch diese Werte waren nicht statistisch signifikant

unterschiedlich. Zwischen den R_{Tremor} -Werten beider Zentren bestand zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied (Abbildung 13).

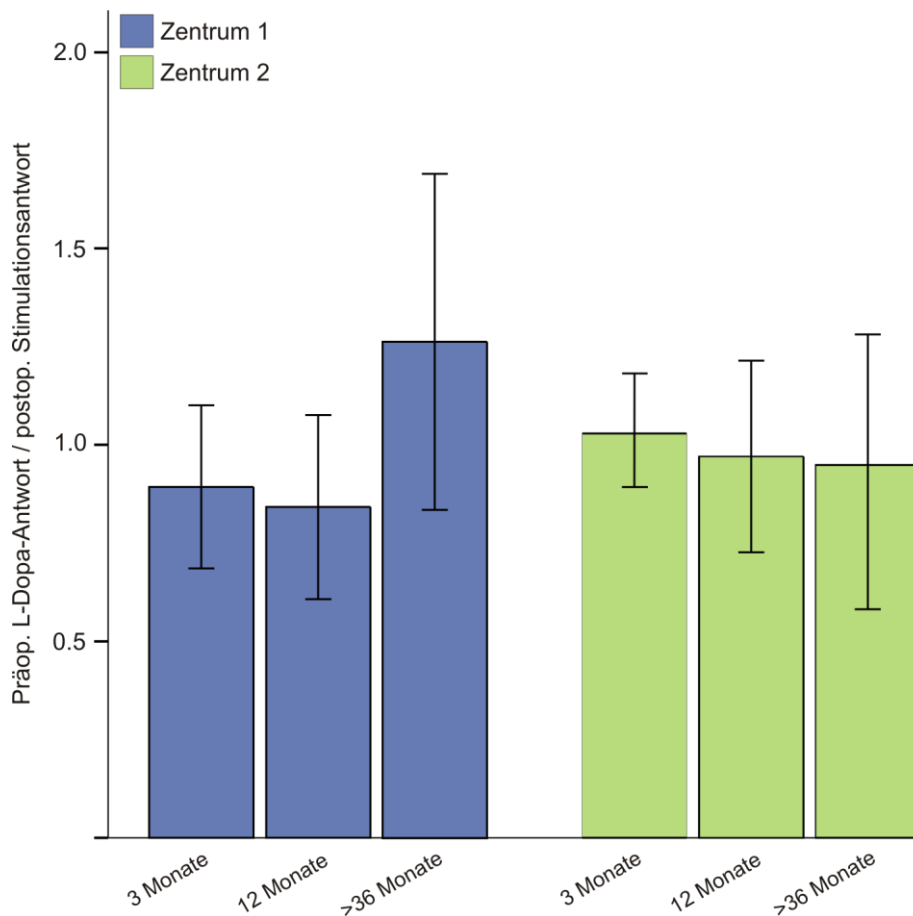


Abbildung 13: Darstellung des Verhältnisses zwischen der präoperativen Verbesserung des Subscores für den Tremor nach Gabe von Levodopa und der postoperativen Veränderung durch die STN- Stimulation. Je höher der R- Wert ist, desto besser ist der Stimulationseffekt im Vergleich zum Medikamenteneffekt. Es ist der Mittelwert mit dem mittleren Standardfehler angegeben.

3.3.5. Einfluss STN- Stimulation auf axiale Symptome

Bei den Patienten aus dem Zentrum 1 lag das Verhältnis zwischen präoperativen Levodopa-Effekt und postoperativen Stimulationseffekt (R_{axial}) zu den Zeitpunkten 3 und 12 Monate sowie zum letzten Untersuchungszeitpunkt bei 1,44, 1,38 und 0,66. Der Abfall des R_{axial} -Wertes zum letzten Untersuchungszeitpunkt war statistisch signifikant im Vergleich zu dem Untersuchungsergebnis nach 3 Monaten ($P=0,001$) und nach 12 Monaten ($P<0,0001$).

Bei der Patientenkohorte aus dem Zentrum 2 zeigten sich zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten R_{axial} -Werte von 1,23, 1,54 sowie 0,79. Der Unterschied zwischen den Untersuchungszeitpunkte nach 3 Monaten und 12 Monaten war statistisch signifikant ($P=0,030$). Auch der Abfall des R_{axial} zum letzten Untersuchungszeitpunkt war statistisch

signifikant im Vergleich zur Untersuchung nach 3 (P=0,070) und 12 Monaten (P<0,001) (Abbildung 14).

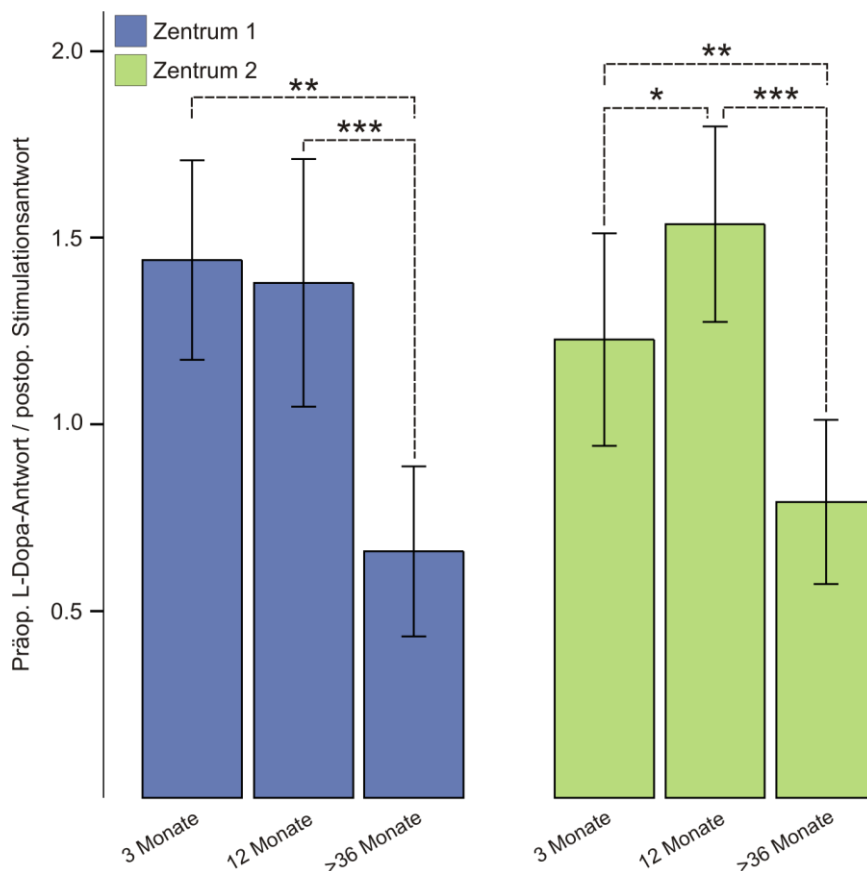


Abbildung 14: Darstellung des Verhältnisses zwischen der präoperativen Verbesserung des Subscores für axiale Symptome nach Gabe von Levodopa und der postoperativen Veränderung durch die STN- Stimulation.

*: P<0,05, **: P<0,001, ***: P> 0,0001 für den Vergleich innerhalb der Gruppe aus einem Zentrum.

3.3.6. Einfluss STN- Stimulation auf orofaziale Symptome

Bei den Patienten aus Zentrum 1 lag das Verhältnis zwischen dem präoperativen Ansprechen auf Levodopa und dem postoperativen Stimulationseffekt für orofaziale Symptome ($R_{\text{orofazial}}$) zu den Zeitpunkten 3 und 12 Monate sowie zum letzten Untersuchungszeitraum bei 0,87, 0,62 und -0,08. Der Abfall des $R_{\text{orofazial}}$ zum letzten Untersuchungszeitpunkt war im Vergleich zu den Ergebnissen nach 3 Monaten und 12 Monaten statistisch signifikant (P<0,0001).

Nach Operation im Zentrum 2 zeigten sich $R_{\text{orofazial}}$ - Werte von 0,99, 0,77 sowie 0,172. Der Abfall des $R_{\text{orofazial}}$ - Wertes zum letzten Untersuchungszeitpunkt war statistisch signifikant im Vergleich zu den vorherigen Untersuchungszeitpunkten nach 3 (P= 0,230) und 12 Monaten (P= 0,002).

Zwischen den beiden Gruppen ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen (Abbildung 15).

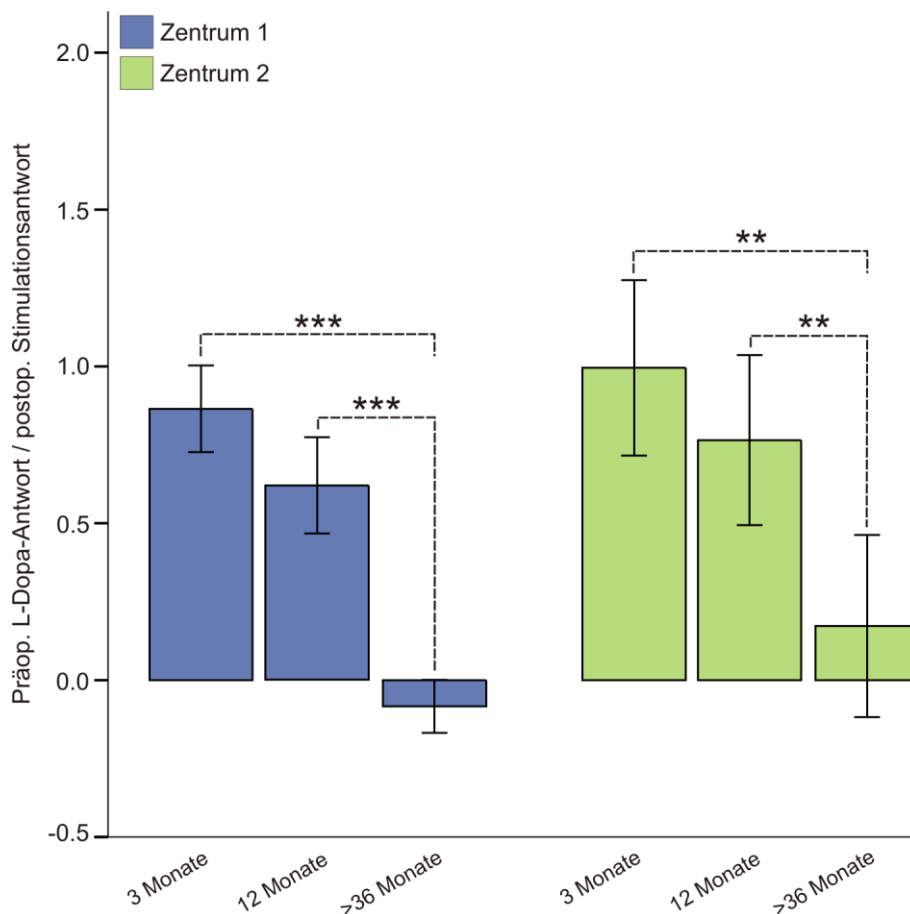


Abbildung 15: Darstellung des Verhältnisses zwischen der präoperativen Verbesserung des Subscores für orofaziale Symptome nach Gabe von Levodopa und der postoperativen Veränderung durch die STN- Stimulation.

** $: P < 0,001$, *** $: P > 0,0001$ für den Vergleich innerhalb der Gruppe aus einem Zentrum.

3.4. Stimulationsparameter

Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zeigten sich vergleichbare Stimulationsparameter in den beiden untersuchten Gruppen. Die Werte für Amplitude, Impulsbreite und Frequenz waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (siehe Tabelle 7)

Tabelle 7: Stimulationsparameter der Patientengruppen aus Zentrum 1 und Zentrum 2 zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung.

	Zentrum 1	Zentrum 2	Signifikanz
Stimulationsamplitude (V)	3,1 ± 0,9	3,2 ± 0,7	>0,05
Impulsbreite (µs)	72 ± 10	61 ± 6	>0,05
Stimulationsfrequenz (Hz)	146 ± 19	158 ± 25	>0,05

3.5 Postoperative Levodopa- Äquivalenzdosis

Die postoperative LED lag zum Zeitpunkt der letzten klinischen Untersuchung bei den Patienten aus Zentrum 1 bei 620 ± 312 mg, bei den Patienten aus Zentrum 2 bei 639 ± 391 mg.

Gegenüber der präoperativen LED entspricht dies einer prozentualen Reduktion um $34,6 \pm 12,6$ bzw. $35,6 \pm 14,9\%$ ($P > 0,05$).

3.5. Kovarianzanalyse der Einflussfaktoren auf die Veränderung motorischer Symptome im Langzeitverlauf

Der Vergleich zwischen den beiden Zentren zeigt signifikante Unterschiede für die Variablen R_{gesamt} , R_{Rigor} und $R_{\text{Bradykinesie}}$. Die Werte waren insbesondere während des letzten klinischen Untersuchungszeitpunktes deutlich unterschiedlich zugunsten des Zentrums 2. Wir stellten uns daher die Frage, welche Faktoren für den schlechteren Stimulationseffekt auf den UPDRS- Gesamtwert, den Rigor sowie die Bradykinesie in Zentrum 1 verantwortlich waren. Zu diesem Zweck führten wir eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit folgenden Faktoren durch: Operationsmethode, Lebensalter, Krankheitsdauer, präoperative Levodopa-Äquivalenzdosis, postoperative Veränderung der Levodopa- Äquivalenzdosis sowie Stimulationsenergie (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: ANCOVA- Analyse mit Veränderung des Verhältnis von präoperativer Verbesserung durch Levodopa und postoperativem Ansprechen auf die STN- Stimulation für UPDRS III- Score, und Subscores Rigor und Bradykinesie als abhängige Variablen. Unabhängige Faktoren und Variablen waren Operationsmethode (Makroelektrode vs. MMM), Alter, Krankheitsdauer, präoperative Levodopa- Äquivalenzdosis (LED), Veränderung der LED und Stimulationsenergie.

	Veränderung $R_{\text{UPDRS ges}}$ (3 – letzter ZP)		Veränderung R_{Rigor} (3- letzter ZP)		Veränderung $R_{\text{Bradykinesie}}$ (3- letzter ZP)	
	F (1,6)	P	F (1,6)	P	F (1,6)	P
Operationsmethode	4.643	0.035	8.461	0.006	4.589	0.038
Alter	3.083	0.083	0.549	0.463	0.452	0.505
Krankheitsdauer	0.000	0.990	0.176	0.677	0.688	0.412
Präoperative LED	0.159	0.990	0.745	0.393	2.932	0.094
Veränderung LED	0.613	0.438	0.683	0.413	0.531	0.470
Stimulationsenergie	0.176	0.667	1.792	0.188	0.510	0.479

Die Tabelle zeigt, dass innerhalb der ausgewählten unabhängigen Variablen ausschließlich der feste Faktor „Operationsmethode“ signifikant mit der Veränderung von R_{gesamt} , R_{rigor} und $R_{\text{Bradykinesie}}$ im Langzeitverlauf korreliert war ([F1,6], P=0,038). Alle übrigen innerhalb des Modells verwendeten Kovariaten waren nicht mit der Veränderung dieser abhängigen Variablen vergesellschaftet.

3.6. Nebenwirkungen

Weder in Zentrum 1 noch in Zentrum 2 waren postoperativ symptomatische oder asymptotische intrakranielle Blutungen sowie permanente oder transiente neurologische Defizite in der klinischen Untersuchung festzustellen.

4. Diskussion

Diese Arbeit zeigt signifikant unterschiedliche Ergebnisse nach 12monatigem und/oder 4jährigem Verlauf zwischen den Patientenkohorten aus Zentrum 1 und Zentrum 2. Dabei konnten signifikant bessere Stimulationsergebnisse innerhalb des Zentrums 2 für Rigor, Bradykinesie sowie den Gesamt- UPDRS III- Score nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu kam es innerhalb der Patientengruppe des Zentrums 1 zu einem signifikanten Abfall dieser Scores nach 12monatigem und/ oder 4jährigem Beobachtungszeitraum. Die ANCOVA-Analyse zeigte, dass die Veränderung dieser Scores im Langzeit- Verlauf signifikant von der verwendeten Operationsmethode abhing, während andere Faktoren wie Alter, Krankheitsdauer, dopaminerge Medikamente, präoperatives Ansprechen auf Levodopa oder die verwendete Stimulationsstärke keinen Einfluss auf diese Langzeitergebnisse hatten.

Hingegen kam es für die axialen und orofazialen Symptome in beiden Zentren zu einem signifikanten Abfall nach etwa vier Jahren im Vergleich zu dem Ergebnis nach 3 Monaten. Der Tremor zeigte in beiden Patientenkohorten auch nach etwa 4 Jahren ein konstant gutes Ansprechen auf die STN- Stimulation. Für diesen Score konnten weder innerhalb der Gruppen noch zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede festgestellt werden.

4.1. Vergleich mit anderen Studien zur STN- Stimulation

Die STN- Stimulation stellt ein hocheffektives Verfahren zur Behandlung der motorischen Off- Phasen- Symptome des Morbus Parkinson dar. Die tiefe Hirnstimulation nimmt mittlerweile einen festen Platz innerhalb der unterschiedlichen Optionen zur Behandlung des Morbus Parkinson ein. Der Effekt der tiefen Hirnstimulation wurde inzwischen in einer Metaanalyse von Kleiner- Fisman et al. zusammengefasst (Kleiner-Fisman et al., 2006). In diese Analyse flossen 22 Studien mit einer mittleren Anzahl von $25,6 \pm 17,1$ Patienten ein. Der mittlere Beobachtungszeitraum dieser Studien lag bei $14,8 \pm 11,3$ Monaten. Das mittlere Lebensalter der eingeschlossenen Patienten betrug $58,6 \pm 2,4$ Jahre, die mittlere Krankheitsdauer $14,1 \pm 1,6$ Jahre. In diesen Studien zeigte sich eine Reduktion des UPDRS III- Punktwertes durch die Stimulation um 27,5 Punkte, entsprechend einer prozentualen Reduktion um 52%. Der UPDRS II- Punktwert wurde um 13,4 Punkte reduziert, entsprechend 49,9%. In dieser Metaanalyse wurde darüber hinaus das Verhältnis zwischen dem präoperativen Ansprechen der Symptomatik auf Levodopa und dem postoperativen Ansprechen auf die STN- Stimulation berechnet. Der mittlere Wert dieses Verhältnisses lag bei 0,88 für den UPDRS.

In unserer Arbeit verfolgten wir ebenfalls diesen Ansatz eines Vergleichs zwischen der präoperativen L- Dopa- Antwort und dem postoperativen Ansprechen auf die Stimulation. Die bei uns errechneten Werte für das Zentrum 1 lagen nach 3 und 12 Monaten bei 0,91 und 0,85, für das Zentrum 2 bei 1,02 und 1,26. Damit entsprechen diese Werte ungefähr den Ergebnissen, die in anderen Studien mit einer Verlaufsbeobachtung von etwa 12 Monaten erzielt wurden.

4.2. Langzeit- Studien zur STN- Stimulation bei Morbus Parkinson

Inzwischen sind auch Studien publiziert worden, welche den Effekt der STN- Stimulation bei Parkinson- Patienten über einen Zeitraum von 4 oder mehr Jahren verfolgen. Von insgesamt sieben Studien mit einem Beobachtungszeitraum von mehr als vier Jahren, haben die folgenden vier Studien ein Follow- up- Zeitraum von fünf Jahren:

In der Studie von Krack et al. (Krack et al., 2003) wurden insgesamt 49 Patienten eingeschlossen, welche retrospektiv über einen Zeitraum von 5 Jahren beobachtet wurden. Von den 49 Patienten konnten 39 Patienten über den gesamten Untersuchungszeitraum verfolgt werden. Die demographischen Daten der Patientengruppe waren in etwa vergleichbar mit den Patientenkohorten, welche in dieser Arbeit untersucht wurden. Das Alter zum Zeitpunkt der Operation lag bei $55 \pm 7,5$ Jahren, die Krankheitsdauer bei $14,6 \pm 5,0$ Jahren. Die präoperative Levodopa- Äquivalenzdosis betrug 1409 ± 605 mg. Der präoperative UPDRS III- Gesamtwert in der Untersuchungsbedingung Med OFF lag bei $55,7 \pm 11,9$ Punkten. Insgesamt waren die in dieser Studie untersuchten Patienten also etwas jünger als in unseren Patientenkohorten mit einer entsprechend kürzeren Krankheitsdauer, zeigten eine etwas ausgeprägter motorische Off- Phasen- Symptomatik und wurden durch eine höhere Menge dopaminerger Medikation behandelt. Als Beobachtungsparameter wurden der UPDRS III, der UPDRS II (Aktivitäten des täglichen Lebens) sowie der UPDRS IV (Komplikationen der Erkrankung) verwendet.

Es zeigte sich 5 Jahre nach Beginn der Stimulation eine signifikante Verschlechterung des Gesamt- UPDRS III- Scores im Vergleich zu dem Stimulationseffekt nach 12 Monaten. Eine weitere Analyse zeigte, dass diese Verschlechterung auf eine Zunahme von Bradykinesie sowie von axialen und orofazialen Symptomen zurückzuführen war. Hingegen zeigten Rigor und Tremor auch nach fünfjährigem Verlauf weiterhin ein konstantes Ansprechen auf die Stimulation. Im einzelnen kam es zu einem Anstieg des UPDRS III- Gesamtscores von $19 \pm 11,1$ Punkten in der Bedingung Stim ON/ Med OFF 1 Jahr nach der Stimulation auf $25,8 \pm 12,3$ nach 5 Jahren ($P < 0,001$). Der Akinesie- Score verschlechterte sich von $6,9 \pm 5,8$ auf $9,6 \pm 6,2$ ($P = 0,004$), Sprache von $1,3 \pm 1,0$ auf $1,9 \pm 1,0$ ($P < 0,001$), posturale Stabilität von $0,9 \pm$

0,9 auf $1,4 \pm 1,0$ ($P= 0,04$) und der Gang von $1,0 \pm 1,0$ auf $1,5 \pm 1,1$ ($P=0,04$). Insgesamt führte die STN- Stimulation in dieser Patientenkohorte jedoch zu einer deutlichen und statistisch hochsignifikanten Verbesserung dieser einzelnen UPDRS III- Scores im Vergleich zu dem präoperativen Zustand in der Stim OFF- Bedingung.

Auch die anderen Zielparameter dieser Studie zeigten deutliche Verbesserungen gegenüber dem präoperativen Zustand. So verbesserte sich der UPDRS II von präoperativ $30,4 \pm 6,6$, auf $10,3 \pm 6,9$ nach 12 Monaten und $15,6 \pm 8,5$ nach 5 Jahren. Der Unterschied zwischen den 1- Jahres und 5- Jahres- Ergebnissen in der Stim ON/ Med OFF- Bedingung war statistisch hochsignifikant. Auch die motorischen Komplikationen der Erkrankung (gemessen durch den UPDRS IV) erfuhren eine deutliche Verbesserung durch die STN- Stimulation. So kam es zu einer signifikanten Reduktion des Wertes für die Dyskinesie- Dauer von präoperativ $2,1 \pm 1,1$, auf $0,6 \pm 0,9$ nach 12 Monaten und 5 Jahren. Auch die Schwere der Dyskinesien besserte sich von präoperativ $1,9 \pm 0,8$ auf $0,7 \pm 0,8$ nach 1 Jahre und $0,8 \pm 0,8$ nach 5 Jahren. Die Werte nach 1 und 5 Jahren waren statistisch nicht unterschiedlich. Die Zielpunktlokalisierung in dieser Studie erfolgte mit Unterstützung der intraoperativen „multitrayjectory microelectrode mapping“.

In einer anderen Studie (Gervais-Bernard et al., 2009) mit einem Beobachtungszeitraum von ebenfalls fünf Jahren wurden 23 Patienten eingeschlossen. Die präoperativen Charakteristika dieser Patientengruppe waren ebenfalls in etwa vergleichbar mit den in dieser Arbeit untersuchten Patientenkohorten. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Operation lag bei $57,8 \pm 9,2$ Jahren, die Krankheitsdauer bei $12,2 \pm 4,2$ Jahren. Der UPDRS III- Wert in der präoperativen Stim OFF- Bedingung betrug $44,5 \pm 13,1$, die präoperative Levodopa- Äquivalenzdosis 1133 ± 590 mg.

In dieser Studie zeigte sich eine stimulationsbedingte Verbesserung des UPDRS III- Gesamtwertes von präoperativ $43,1 \pm 14,04$ in der Med OFF- Bedingung auf $16,93 \pm 8,29$ nach 1 Jahr und $19,52 \pm 7,17$ nach 5 Jahren. Der Unterschied zwischen den Stimulationsergebnissen nach 1 und 5 Jahren war statistisch nicht signifikant. Bei der Analyse der einzelnen Subscores zeigten sich konstante Verbesserungen für Tremor, Rigor und Bradykinesie nach 1 und 5 Jahren. Hingegen zeigten die Scores für Sprache, posturale Stabilität und Gang eine signifikante Verschlechterung nach 5 Jahren gegenüber dem Ergebnis, das nach 1 Jahre erzielt wurde. So kam es für den Subscore Sprache nach einem Jahr zu einer Reduktion auf $1,17 \pm 0,78$ gegenüber einem präoperativen Wert von $1,30 \pm 0,56$. Nach 5 Jahren stieg der Wert erneut auf $1,65 \pm 0,71$ an. Für die posturale Stabilität kam es zu einer Reduktion des Wertes von präoperativ $1,26 \pm 1,14$ auf $0,30 \pm 0,56$ nach 1 Jahr und

einem erneuten signifikanten Anstieg auf $1,04 \pm 0,82$ nach 5 Jahren. Der Gang verbesserte sich nach 1 Jahr zunächst von $2,00 \pm 1,13$ auf $0,52 \pm 0,59$ und verschlechterte sich nach 5 Jahren wieder signifikant auf $1,26 \pm 0,92$. Bei den in dieser Studie eingeschlossenen Patienten wurden ein intraoperatives „multitrajectory microelectrode mapping“ verwendet.

In einer anderen Studie von Schüpbach et al. (Schüpbach et al., 2005) wurden 37 Patienten über einen Zeitraum von 5 Jahren nach STN- Stimulation verfolgt. Das mittlere Alter der untersuchten Patienten lag bei $54,9 \pm 8,1$ Jahren, die mittlere Krankheitsdauer bei $15,2 \pm 5,3$ Jahren. Der präoperative UPDRS III- Wert betrug $51,9 \pm 17,2$ Punkte, die Levodopa-Äquivalenzdosis 1468 ± 811 mg.

Auch in dieser Studie zeigte sich ein guter Effekt der STN- Stimulation auf die motorischen Off- Phasen- Symptome der Erkrankung. Nach 6 Monaten kam es entsprechend zu einer Reduktion des UPDRS III- Wertes auf $19,9 \pm 15,2$ (entsprechend 59%), nach 5 Jahren auf $26,2 \pm 13,6$ (entsprechend 54%). Der Unterschied zwischen dem 6 Monats- und 5 Jahres- Ergebnis war statistisch signifikant. Auch wenn die absoluten Zahlenwerte in dieser Arbeit nicht aufgeführt wurden, zeigte sich ein signifikantes Nachlassen der Wirksamkeit für axiale Symptome nach 5 Jahren (Reduktion der Wirksamkeit um 16%, $P=0,003$), während die nicht-axialen Symptome auch nach fünf Jahren weiterhin so gut gebessert waren wie nach 6 Monaten. Die Levodopa- Äquivalenzdosis war nach 6 Monaten bzw. 5 Jahren auf 559 ± 433 mg bzw. 667 ± 504 mg reduziert. In dieser Studie wurde ebenfalls ein „multitrajectory microelectrode mapping“ verwendet.

Eine weitere Studie von Wider et al. (Wider et al., 2008) verfolgte 37 Patienten über einen Zeitraum von 5 Jahren. Das mittlere Alter bei der Operation lag bei $64,9 \pm 7,9$ Jahren, die mittlere Krankheitsdauer bei $14,4 \pm 4,9$ Jahren. Der präoperative UPDRS III- Wert im medikamentösen OFF betrug $47,2 \pm 14,4$ Punkten, die Levodopa- Äquivalenzdosis 1128 ± 493 mg. Durch die STN- Stimulation kam es zu einer deutlichen Reduktion der Off- Phasen- Symptomatik mit einer Abnahme des UPDRS III auf $24,8 \pm 8,7$ nach 6 Monaten und $33,2 \pm 12,9$ nach 5 Jahren. Der Anstieg des UPDRS nach 5 Jahren war im Vergleich zu dem 6- Monats- Ergebnis statistisch signifikant. Die Reduktion der einzelnen Subscores des UPDRS III für Bradykinesie (präoperativ: $25,7 \pm 6,1$; 6 Monate postoperativ: $17,1 \pm 5,0$, 5 Jahre: $20,0 \pm 7,0$), Rigor ($9,6 \pm 3,8$, $3,8 \pm 3,4$, $5,3 \pm 2,9$) sowie Tremor ($4,9 \pm 5,8$, $1,4 \pm 1,8$, $1,6 \pm 2,2$) war konstant. Hingegen zeigte der Subscore für die axiale Symptomatik eine signifikante Verschlechterung nach 5 Jahren im Vergleich zu den 6- Monates- Werten (präoperativ: $6,3 \pm 3,1$, 6 Monate $3,7 \pm 2,7$, 5 Jahre $6,4 \pm 4,1$, $P= 0,04$). Die in dieser Studie eingeschlossenen

Patienten wurden mit Hilfe von intraoperativem „multitrajectory microelectrode mapping“ operiert.

Bei den folgenden drei Studien wurden Patienten mit einem Beobachtungszeitraum von vier Jahren untersucht:

In einer monozentrischen Studie (Ostergaard and Aa Sunde, 2006) wurden 22 Patienten mit einem mittleren Alter von 63 ± 8 Jahren und einer Krankheitsdauer von 19 ± 5 Jahren eingeschlossen. In dieser Studie zeigte sich eine signifikante Reduktion der Off- Phasen-Symptome nach 1 und 4 Jahren nach Implantation der Stimulationselektroden gegenüber dem präoperativen Zustand. So wurde der UPDRS III- Gesamtwert von $51,3 \pm 12,1$ im präoperativen medikamentösen Off- Zustand auf $18,3 \pm 10,0$ nach einem Jahr und $23,0 \pm 12,4$ nach 4 Jahren reduziert. Der Anstieg des UPDRS III- Wertes nach 4 Jahren war statistisch signifikant ($P=0,030$). Eine weitere Analyse der UPDRS III- Subscores zeigte, dass der Anstieg des Gesamtscores auf die Verschlechterung des Gangs, der Sprache sowie der posturalen Instabilität zurückzuführen war. Die übrigen Symptome einschließlich Rigor, Akinese und Tremor zeigten sich im Verlauf von 4 Jahren weiterhin durch die STN-Stimulation gebessert. Die Levodopa- Äquivalenzdosis wurde von präoperativ 1197 ± 532 mg auf 964 ± 501 mg nach 1 Jahr und 852 ± 590 mg nach 4 Jahren reduziert. Die Methoden zur Elektrodenimplantation wurden in dieser Studie nicht explizit genannt, die Autoren berichten jedoch (persönliche Mitteilung), dass auch bei diesen Patienten intraoperative Mikroelektrodenableitung und -stimulation zur intraoperativen Zielpunktlokalisation verwendet wurden.

In einer multizentrischen Studie, in der die Ergebnisse der STN- Stimulation mit denen der GPi- Stimulation verglichen wurden (Rodriguez-Oroz et al., 2005), zeigte sich ebenfalls ein deutlicher Effekt der STN- Stimulation auf die motorischen Off- Phasen- Symptome. In der Studie kam es zu einer Reduktion des Gesamt- UPDRS III- Wertes von präoperativ $56,7 \pm 15,7$ auf $24,6 \pm 14,9$ nach 1 Jahr und $28,6 \pm 15,7$ nach 3- 4 Jahren. Der Anstieg des UPDRS nach 3- 4 Jahren gegenüber dem 1 Jahres- Ergebnis war statistisch signifikant ($P < 0,02$). Im Vergleich zwischen den Ergebnissen nach 1 Jahr und 3- 4 Jahren zeigte sich eine signifikante Zunahme der Subscores für Gang (präoperativ: $2,9 \pm 1,0$, 1 Jahr postoperativ: $1,4 \pm 1,1$, 3- 4 Jahre: $1,7 \pm 1,2$), posturale Stabilität ($2,6 \pm 1,0$, $1,2 \pm 1,0$, $1,8 \pm 1,2$) und Sprache ($1,9 \pm 1,0$, $1,4 \pm 0,9$, $1,8 \pm 1,0$). Hingegen waren die Stimulations- bedingten Verbesserung des Tremors, Rigors sowie der Akinesie über den untersuchten Zeitraum von 3- 4 Jahren konstant. Die Methoden zur intraoperativen Zielpunktbestimmung waren in den beteiligten Zentren unterschiedlich. Bei der Mehrzahl der Zentren wurde eine intraoperative Ableitung und

Stimulation über Mikroelektroden durchgeführt („multitrajectory microelectrode mapping“), bei wenigen Zentren eine Zielpunktbestimmung direkt über die implantierte Makroelektrode. Eine Analyse des Einflusses der intraoperativen Zielpunktbestimmung auf das Outcome der Patienten wurde nicht durchgeführt.

In einer monozentrischen Studie von Visser- Vandewalle et al. (Visser-Vandewalle et al., 2005) wurden 20 Patienten (mittleres Alter $60,9 \pm 8,1$ Jahre, Krankheitsdauer $15,0 \pm 4,4$ Jahre, präoperative Levodopa- Äquivalenzdosis 1133 ± 383 mg) über einen Zeitraum von vier Jahren beobachtet. In dieser Studie zeigte sich eine Verbesserung des UPDRS III in der Med OFF- Bedingung von präoperativ $42,3 \pm 9,3$ auf $19,5 \pm 6,4$ 3 Monate nach der Operation und $24,2 \pm 13,2$ nach 4 Jahren. Der Anstieg des UPDRS III- Wertes nach 4 Jahren war signifikant im Vergleich zu dem Wert nach 3 Monaten. Auch in dieser Studie war der Anstieg des UPDRS III auf einen Anstieg der Subscores Freezing, Gang und axiale Symptomatik zurückzuführen. Auch in dieser Studie wurde das „multitrajectory microelectrode mapping“ zur intraoperativen Zielpunktbestimmung verwendet.

Zusammenfassend zeigen diese Langzeit- Studien zur STN- Stimulation also übereinstimmend, dass es nach einer Beobachtungszeit von mehr als vier Jahren zu einem geringfügigen Nachlassen des Stimulationseffektes kommt, welcher durch einen Anstieg des UPDRS III- Gesamtwert gemessen werden kann. Die zitierten Studien zeigen ferner, dass dieser nachlassende Stimulationseffekt auf eine Zunahme der axialen Symptome einschließlich Gang, posturaler Stabilität und Sprache zurückzuführen ist. Hingegen lässt sich ein anhaltender Effekt auf Rigor, Tremor und Extremitäten- Bradykinesie nachweisen.

Diese Befunde stimmen mit den Langzeit- Ergebnissen der Patientenkohorte des Zentrums 2 überein. Auch hier zeigte sich ein leicht nachlassender Effekt des Stimulationsergebnisses auf die motorischen Symptome, welcher durch eine Reduktion des R_{gesamt} gemessen wurde. Es konnte nachgewiesen werden, dass diese Reduktion auf eine Zunahme der axialen (R_{axial}) sowie orofazialen ($R_{\text{orofazial}}$) Symptome zurückzuführen war. Hingegen zeigten sich in dieser Gruppe konstante Werte für die Reduktion von Rigor, Tremor und Bradykinesie.

4.3. Ergebnisse der STN- Stimulation im Kontext der Krankheitsprogression des Morbus Parkinson

Worauf lässt sich diese Zunahme der axialen und orofazialen Symptome bei Parkinson- Patienten mit tiefer Hirnstimulation zurückführen? Ist dies als Folge einer zunehmenden Unwirksamkeit der tiefen Hirnstimulation zu interpretieren oder eher als Konsequenz der Krankheitsprogression?

Aufgrund der bisherigen Datenlage ist eher davon auszugehen, dass die Verschlechterung der axialen (v.a. Gang und Gleichgewicht) sowie orofazialen (v.a. Sprache) Symptome auf eine Krankheitsprogression mit Zunahme der non- dopaminergen Läsionen zurückzuführen ist. Dafür sprechen Studien, die bei nicht- stimulierten Patienten nachgewiesen haben, dass der Levodopa- Effekt auf Akinese, Rigor und Tremor im Krankheitsverlauf stabil bleibt (Bonnet et al., 1987; Klawans, 1986). Hingegen nimmt der Levodopa- Effekt auf Gang, posturale Stabilität und Sprechstörung im Lauf der Erkrankung kontinuierlich ab (Bonnet et al., 1987; Markham and Diamond, 1986). Dieses Phänomen wurde auch in einigen Studien zur tiefen Hirnstimulation nachgewiesen, die bei operierten Patienten während der postoperativen Periode einen graduell nachlassenden Levodopa- Effekt nachweisen konnten (Gervais-Bernard et al., 2009; Krack et al., 2003).

Die abnehmende Responsivität dieser Symptome auf therapeutische Interventionen spiegelt sich offensichtlich auch in der abnehmenden Modulation durch die STN- Stimulation wider. Welche anatomischen Strukturen und Transmittersysteme von dieser Krankheitsprogression genau betroffen sind, ist derzeit unklar. Einige Befunde sprechen jedoch dafür, dass es sich dabei um Hirnstammstrukturen, wie z.B. der pedunkulopontine Nucleus oder die Formatio reticularis handelt (Potter et al., 2004). Bislang liegt keine Studie vor, die anhand einer Kontrollgruppe von nicht- operierten Parkinson- Patienten zeigt, dass die Verschlechterung der axialen Symptomatik unabhängig von der STN- Stimulation auftritt. Jedoch sprechen die Erfahrungen aus der Ära vor der tiefen Hirnstimulation sowie Ergebnisse großer pharmakologischer Studien dafür, dass die Zunahme der axialen und orofazialen Symptomatik unabhängig von der gewählten therapeutischen Intervention auftritt.

4.4. Einfluss der intraoperativen Zielpunktbestimmung auf die klinischen Ergebnisse der STN- Stimulation

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich, dass die Patienten des Zentrums 1 im Langzeitverlauf einen schlechteren Effekt auf die motorischen Off- Phasen- Symptome hatten als die Patienten, die mit Hilfe des intraoperativen „multitrajectory microelectrode mapping“ operiert wurden. Die Verschlechterung des R_{gesamt} zeigte sich besonders deutlich zum Zeitpunkt der letzten klinischen Untersuchung nach etwa vier Jahren, war aber im Vergleich zu den Patienten aus Zentrum 2 bereits nach einem Jahr nachweisbar. Jedoch war auch in Zentrum 1 der R_{gesamt} - Wert mit 0,91 nach 3 Monaten und 0,85 nach 12 Monaten in einem Bereich, der in

anderen Studien erreicht wurde. Auffällig war jedoch im Vergleich zu den anderen Studien der deutliche Abfall des R_{gesamt} - Wertes nach etwa 4 Jahren auf 0,39 (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Vergleich der Effektivität der STN- Stimulation in den publizierten Langzeit- Studien mit unseren Ergebnissen. Als Parameter wurde der R_{gesamt} verwendet der das Verhältnis zwischen der präoperativen Verbesserung des UPDRS III durch L- Dopa und der postoperativen Verbesserung durch die STN- Stimulation darstellt. Je höher der R- Wert, desto besser der Effekt. Ferner wurde der prozentuale Abfall der Effektivität zwischen dem ersten und letzten Follow-up berechnet. Die in der Studie verwendete Methode zur intraoperativen Zielpunktbestimmung wurde ebenfalls aufgeführt (entweder „multitrajectory microelectrode mapping“, MMM oder Makroelektroden- Stimulation, MES)

Studie	R_{gesamt} erste klinische Untersuchung	R_{gesamt} letzte klinische Untersuchung	Prozentualer Abfall erste vs. letzte Untersuchung (%)	Intraoperative Zielpunktbestimmung
Krack et al.	0,88	0,74	-24,3	MMM
Gervais-Bernard et al.	0,92	0,83	-9,8	MMM
Schüpbach et al.	0,93	0,75	-19,3	MMM
Widner et al.	0,98	0,61	-37,8	MMM
Ostergaard et al.	1,18	1,02	-13,5	MMM
Rodriguez-Oroz et al.	0,94	0,82	-12,7	MMM + MES
Visser-Vandewalle et al.	0,96	0,76	-25,0	MMM
Zentrum 2 (eigene Studie)	1,02	0,82	-19,0	MMM
Zentrum 1 (eigene Studie)	0,91	0,39	-57,0	MES

Dieser Wert entspricht einem Verlust der STN- Wirksamkeit gegenüber dem 3- Monats- Wert von 57%. Dieser Abfall der Effektivität überstieg deutlich den Abfall der Wirksamkeit, welcher in anderen Langzeit- Studien beobachtet wurde und in einem Bereich von 10 bis 37% lag. Im Vergleich dazu zeigt die Patientenkohorte des Zentrums 2 nach etwa 4 Jahren einen Abfall des R_{gesamt} von 1,02 (drei Monaten) und 1,26 (12 Monaten) auf 0,82 nach 4 Jahren. Dies entspricht einer Reduktion der Effektivität von lediglich 19%.

Worauf ist der deutliche Abfall des R_{gesamt} in Zentrum 1 im Langzeit- Verlauf zurückzuführen? Ähnlich wie in den anderen zitierten Langzeit- Studien sowie der

Patientengruppe des Zentrums 2 zeigte sich auch im Zentrum 2 eine Verschlechterung der axialen und orofazialen Symptomatik nach etwa vier Jahren. Zusätzlich trat aber auch eine Verschlechterung des Rigors und insbesondere der Bradykinesie auf. Der Vergleich dieser Scores mit den Werten aus der Patientengruppe 2 zeigte entsprechend signifikant schlechtere Werte. Die auf Grundlage dieser Werte durchgeführte ANCOVA erbrachte, dass die Verschlechterung signifikant mit der verwendeten Operationsmethode, nicht aber mit den übrigen Patienten- oder Krankheits- assoziierten Baseline- Charakteristika korreliert war. Die Ursache für die dieser Latenz von vier Jahren zwischen Beginn der Stimulation und übermäßiger Verschlechterung der Symptomatik ist möglicherweise in der Progression des Morbus Parkinson zu suchen. Zu Beginn kann die Symptomatik selbst durch eine suboptimale Stimulation kompensiert werden. Mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung kommt es jedoch infolge einer insuffizienten Stimulation zu einer zunehmenden Dekompensation der Parkinson- Symptomatik. Diese Ergebnisse scheinen also dafür zu sprechen, dass die Verwendung des intraoperativen „multitrajectory microelectrode mapping“ somit zu einem besseren postoperativen Stimulationsergebnis führt.

Der zugrunde liegende Mechanismus dafür könnte erstens in den besseren Voraussetzungen liegen, die die Mikroelektrodenteknik zur Lokalisierung des optimalen Stimulationsortes innerhalb des Nucleus subthalamicus bietet. Bei der Implantation der Stimulationselektrode zielt man darauf, den dorsolateralen Anteil des Nucleus subthalamicus zu erreichen. Bisher publizierte Studien zeigen, dass die Effektivität der tiefen Hirnstimulation entscheidend von dem Stimulationsort innerhalb des Kerngebietes abhängt (Herzog et al., 2004; Saint-Cyr et al., 2002; Voges et al., 2002). Untersuchungen auf Grundlage der Mikroelektrodenableitung zeigen, dass der optimale Stimulationsort zur Reduktion der Off- Phasen- Symptomatik im Bereich des dorsolateralen Kerngebietes lokalisiert ist. In einer Arbeit von Herzog et al. (Herzog et al., 2004) konnte auf der Grundlage der Bestimmung der dorsalen Kerngrenze mit Hilfe der Mikroelektrodenableitung nachgewiesen werden, dass aktive Kontakte, welche sich direkt unterhalb dieser Kerngrenze (also im dorsolateralen Gebiet des STN) befanden, zu der effektivsten Reduktion der motorische Symptome führten. Hingegen waren Kontakte in der Faserzone oberhalb des STN oder im Bereich des ventralen Kerngebietes statistisch signifikant weniger effektiv. Dieser Befund konnte in anderen Arbeiten bestätigt werden (Lanotte et al., 2002).

Die physiologische Erklärung dieses Befundes liegt vermutlich in der Somatotopie des Nucleus subthalamicus begründet (Hamani et al., 2004; Miyachi et al., 2006) (Abbildung 15).

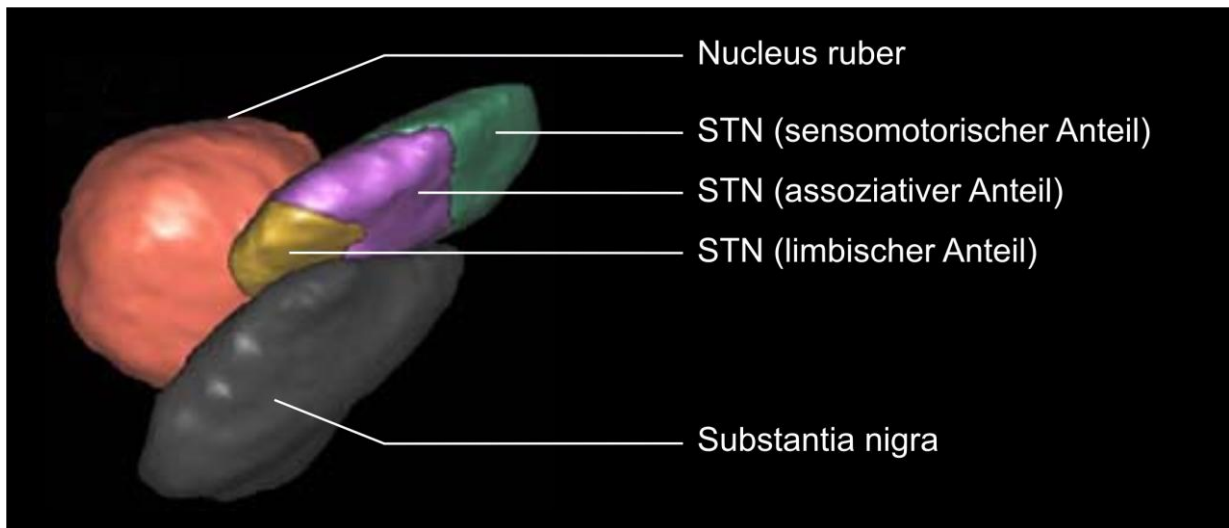


Abbildung 15: Somatotopie des Nucleus subthalamicus (STN). Der STN ist eingebettet zwischen dem Nucleus ruber, welcher medial vom Kern liegt, und dem der Substantia nigra, welche ventral davon liegt. Der STN teilt sich ein einen sensomotorischen Anteil im Bereich des dorsolateralen Kerngebiets, einen assoziativen (weiter ventral) und einen limbischen Anteil (ventromedial). Modifiziert nach (Yelnik et al.)

Der dorsolaterale Anteil des Kerngebietes entspricht dem sensomotorischen Anteil des Kerns, welcher zu den entsprechenden Kerngebieten des motorischen Thalamus (ventrolateraler Anteil) und des Kortex (primär motorischer und supplementär und prämotorischer Kortex) projiziert (Miyachi et al., 2006) (Abbildung 16). Physiologische Untersuchungen zeigen, dass sich in diesem Kernanteil besonders häufig Zellen nachweisen lassen, die auf aktive oder passive Bewegungen von Extremitäten reagieren (so genannte kinästhetische Zellen) (Gross et al., 2006). Auch dieser Befund, welcher intraoperativ leicht erhoben werden kann, stellt ein weiteres Kriterium dar, um den dorsolateralen STN- Anteil genau zu lokalisieren. Eine Läsion oder Stimulation innerhalb dieses Anteils führt bei Patienten bzw. im Tiermodell zu einer deutlichen Verbesserung der motorischen Symptome (Bergman et al., 1990). Der assoziative Teil des Kerngebietes hingegen mit Projektionen zu den assoziativen Kortexanteilen (dorsolateraler präfrontaler Kortex) ist mehr in kognitive Funktionen eingebunden (Funkiewiez et al., 2006). Eine Läsion oder Stimulation innerhalb dieses Kerngebietes ist weniger effektiv. Die ventrale Region des Nucleus subthalamicus schließlich ist mit limbischen Funktionen assoziiert und projiziert in die entsprechenden Kortexgebiete (v.a. orbitofrontaler und cingulärer Kortex sowie Amygdala) (Haegelen et al., 2009; Le Jeune et al., 2009) (Abbildung 16). Eine Stimulation innerhalb dieser Region führt in der Regel zu keiner zufriedenstellenden Verbesserung der motorischen Symptome, sondern ist im Gegenteil eher mit schwerwiegenden Nebenwirkungen v.a. affektiver Art (z.B. Auslösung einer Manie oder Depression) vergesellschaftet (Herzog et al., 2003).

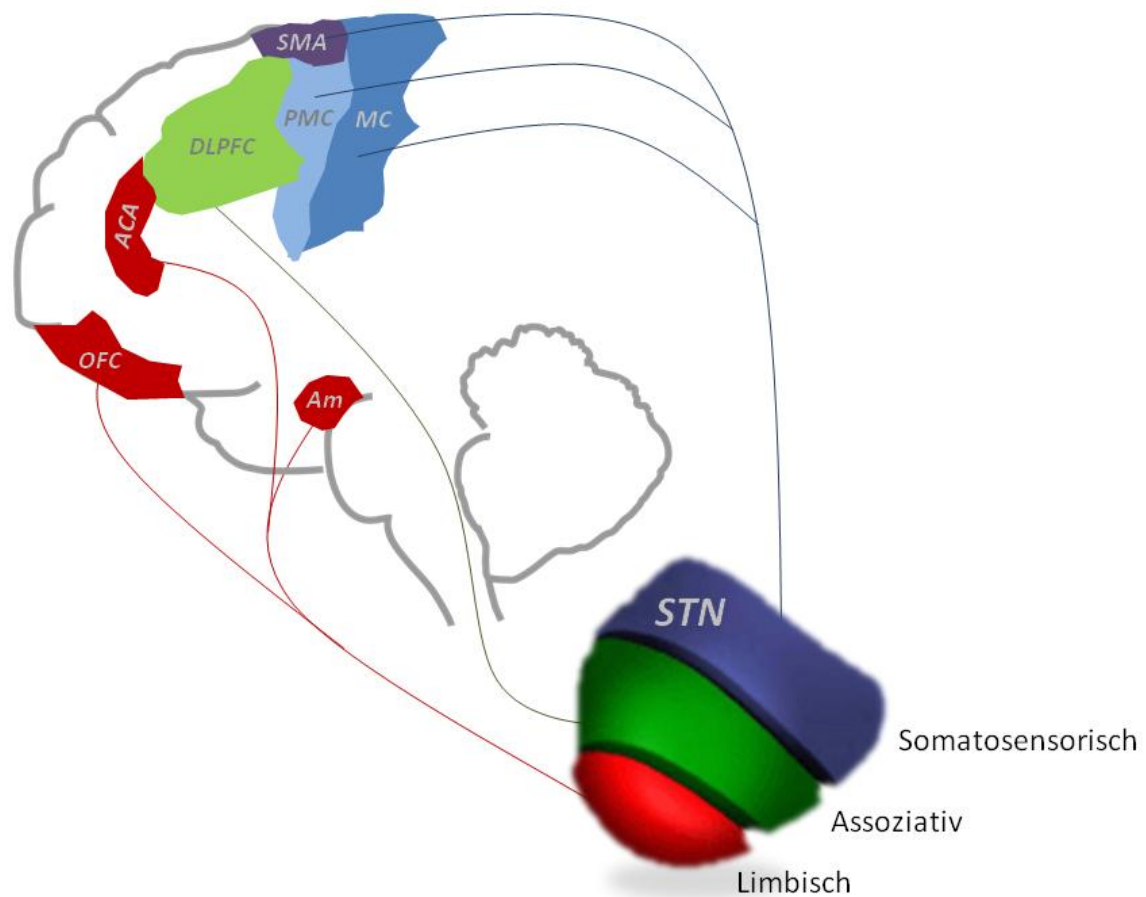


Abbildung 16: Projektionsgebiete des Nucleus subthalamicus. Der somatosensorische Anteil projiziert auf den Motorcortex (MC), prämotorischen (PMC) und supplementär motorischen Cortex (SMA). Der assoziative Anteil projiziert auf den dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC). Der limbische Anteil projiziert auf den anterioren cingulären Cortex (ACA), den orbitofrontalen Cortex (OFC) sowie die Amygdala (Am).

Die Mikroelektrodenableitung ermöglicht eine genaue Bestimmung, ob sich die verwendete Elektrode innerhalb des Kerngebietes des Nucleus subthalamicus oder doch eher innerhalb benachbarter Strukturen befindet. Mit Hilfe der Mikroelektrodenableitung lässt sich z.B. auch ein atypisch lokalisierter Nucleus subthalamicus identifizieren, der entgegen der sonstigen Lokalisation weiter vorne und medial positioniert ist (Herzog et al., 2009) (Abbildung 17).

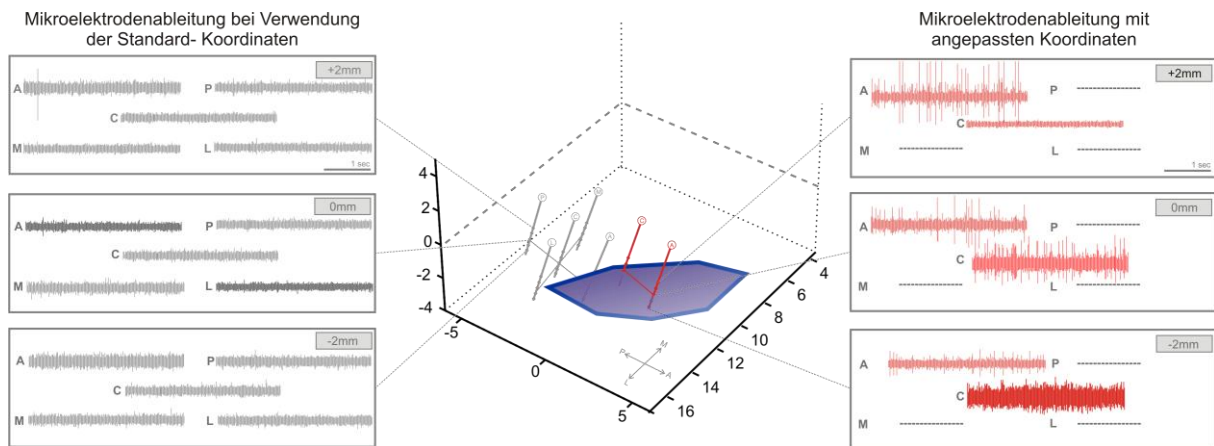


Abbildung 17: Nutzen der Mikroelektrodenableitung bei einer atypischen Position des Nucleus subthalamicus. Eine Mikroelektrodenableitung mit Elektroden an der Standardposition (graue Trajektorien) führt zu keiner Ableitung typischer STN- Aktivität (linke Spalte). Bei Positionierung der Elektroden weiter anterior und medial (rote Trajektorien) zeigt sich hingegen typische STN- Aktivität (rechte Spalte). A: anteriore Elektrode, P: posteriore Elektrode, C: zentrale Elektrode, M: mediale Elektrode, L: laterale Elektrode

Darüber hinaus gestattet die Mikroelektrodenableitung eine genaue Definition der dorsalen STN- Grenze und -durch Ableitung kinästhetischer Zellen- des dorsolateralen Projektionsgebietes. Die Mikroelektrodenableitung ist also die Voraussetzung dafür, dass mit Hilfe der Stimulationselektroden tatsächlich der dorsolaterale Anteil des Kerngebietes erreicht wird, welcher eine effektive und nachhaltige Reduktion der Off- Phasen- Symptome von Parkinson- Patienten ermöglicht. Die Möglichkeit einer Kerngrenzenbestimmung sowie einer Definition des dorsolateralen Areals besteht mit der Makrostimulation (wie sie in Zentrum 1 verwendet wurde) nicht.

Ein zweiter Erklärungsansatz für die Überlegenheit des intraoperativen „multitrajectory microelectrode mapping“ ist, dass man die Stimulationsergebnisse der unterschiedlichen Elektroden unmittelbar miteinander vergleichen kann. Im Gegensatz dazu muss bei dem anderen Verfahren zunächst die Makroelektrode an eine andere Position gebracht werden, was eine zeitaufwendige und umständliche Methode darstellt. Dieser Aufwand könnte dazu verleiten, dass bei einem passablen Stimulationsergebnis des ersten verwendeten Trajekts darauf verzichtet wird, ein zweites Trajekt zu untersuchen. Dadurch verwehrt man sich unter Umständen eine optimale Elektrodenpositionierung mit einem besseren Stimulationsergebnis. Darüber hinaus führt die lange Latenz zwischen dem Testen beider Makroelektroden- Trajekte möglicherweise zu einer erschwerten Vergleichbarkeit der intraoperativen Stimulationsergebnisse, da dem Untersucher das Ergebnis des ersten Makroelektroden- Trajekts nicht mehr in Erinnerung ist.

Drittens muss schließlich das Phänomen des so genannte „Setzeffekts“ ins Kalkül gezogen werden. Durch das Einbringen der im Durchmesser deutlich größeren Makroelektroden kommt es zu Mikroläsionen im Bereich des Zielgebietes, welche bereits ohne Stimulation zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik führen können (Volkman et al., 2002). Dadurch wird das intraoperative Abschätzen des spezifischen Stimulationseffektes schwieriger. Wenn zwei oder mehr Makroelektroden- Trajektorien ausprobiert werden müssen, nimmt der Setzeffekt weiter zu. Ein Vergleich zwischen den spezifischen Stimulationseffekten zweier unterschiedlicher Elektroden wird dadurch nahezu unmöglich. Da die Mikroläsionen in der Regel innerhalb einiger Tage bis Wochen wieder abheilen und damit der Setzeffekt wieder abnimmt, ist eine suboptimal platzierte Elektrode möglicherweise nicht ausreichend, um einen lang anhaltenden Stimulationseffekt zu gewährleisten.

4.5. Nebenwirkungen der beiden Verfahren zur intraoperativen Zielpunkt-Bestimmung

Eine der schwerwiegendsten Einwände gegen die Anwendung der intraoperativen Mikroelektrodenableitung und –stimulation ist, dass durch die gleichzeitige Verwendung mehrerer Trajekte das Risiko einer intrakraniellen Blutung deutlich ansteige (Gorgulho et al., 2005). Das erhöhte Risiko wird dadurch begründet, dass das Risiko ein Gefäß zu verletzen mit der Anzahl der verwendeten Trajektorien theoretisch ansteige. Außerdem seien die Mikroelektroden im Gegensatz zu der verwendeten Makroelektrode vorne spitz und könnte dadurch leichter ein Gefäß penetrieren (Ben-Haim et al., 2009). In unserer Untersuchung lässt sich dieses erhöhte Risiko nicht nachweisen. Es zeigt sich vielmehr, dass in beiden Gruppen weder asymptomatische noch symptomatische intrakranielle Blutungen nachweisbar waren.

Entsprechend einer multizentrischen retrospektiven Analyse der Komplikationen bei Durchführung einer tiefen Hirnstimulation (Voges et al., 2007) liegt die Häufigkeit einer symptomatischen intrakraniellen Blutung bei 1,3%, die einer asymptomatischen Blutung bei 1,6%. Es sind wahrscheinlich mehrere Gründe für die fehlenden neurochirurgischen Komplikationen in der vorliegenden Studie in Betracht zu ziehen. Erstens wird die Gefahr einer intraoperativen Blutung durch Verwendung von Mikroelektroden möglicherweise überschätzt. Bisher liegen keine Studien vor, die in einer prospektiven Art und Weise die Komplikationsrate bei Verwendung des intraoperativen „multitrajectory microelectrode mapping“ im Vergleich zu Makroelektroden- Stimulation untersucht haben. Daher sind die bisher geäußerten Bedenken zur Mikroelektrodenableitung eher theoretischer Natur und durch keine Studien belegt. Zweitens ist in beiden Zentren eine große Sorgfalt auf die präoperative

Planung der Elektroden- Trajekte verwendet worden. Eine exakte Operationsplanung mit Hilfe eines qualitativ hochwertigen präoperativen MRT ist daher möglicherweise in der Lage, die Komplikationsrate deutlich zu reduzieren. Drittens müssen gerade bei der Bewertung der sowieso sehr geringen Komplikationsrate der tiefen Hirnstimulation die methodisch bedingten Beschränkungen der Studie beachten werden. Diese werden in dem folgenden Abschnitt abgehandelt.

4.6. Methodisch bedingte Grenzen der Studie

Verschiedene Faktoren schränken die Aussagekraft dieser Studie ein. Erstens können Faktoren, die in dieser Studie gar nicht erfasst worden sind, die klinischen Ergebnisse dieser Studie erheblich beeinflussen. Diese Faktoren können Patientencharakteristika, die verwendete Operationstechnik oder die postoperative neurologische Versorgung betreffen. Bei den Patientencharakteristika sind einige Faktoren nicht erfasst worden, die durchaus einen nachhaltigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben können, z.B. schwerwiegende Allgemeinerkrankungen, der psychosoziale und kognitive Zustand der Patienten oder Hinweise auf genetische Formen der Erkrankung. Für alle Punkte ist ein Einfluss auf den Krankheitsverlauf von Parkinsonpatienten beschrieben worden (Hilker et al., 2009; Moro et al., 2008; Schupbach et al., 2006). In dieser Studie sind mögliche Unterschiede dieser Charakteristika zwischen den beiden Zentren nicht untersucht worden und daher auch nicht in die Multiregressions- Analyse eingeflossen.

Bezüglich der chirurgischen Technik können z.B. das unterschiedliche chirurgische Team oder unterschiedliche Operationstechniken wie die Fixation der Elektroden am Bohrloch das postoperative Ergebnis beeinflussen. Diese neurochirurgischen Faktoren haben möglicherweise Einfluss auf die Platzierung einer Elektrode und können eine Abweichung der implantierten Makroelektroden vom angestrebten Zielpunkt erklären. Eine Möglichkeit, eine solche Elektroden- Fehlplatzierung zu erfassen, wäre die postoperative Bestimmung der stereotaktischen Koordinaten der endgültig implantierten Elektroden. Diese stereotaktische Bestimmung der Elektrodenlage ist allerdings in keinem der Zentren erfolgt.

Bezüglich der postoperativen neurologischen Betreuung können unterschiedliche Ansätze bei der Einstellung der Stimulationsparameter oder medikamentösen Therapie zu Unterschieden in den Stimulationsergebnissen führen. So kann beispielsweise die Auswahl eines suboptimalen Stimulationskontakts innerhalb der quadripolaren Elektrode für die chronische Stimulation zu einem schlechteren Outcome der Patienten führen (Volkman et al., 2000; Volkman et al., 2002). Auch die Verwendung von Medikamenten, die für den individuellen

Patienten nicht geeignet sind, kann das Zustandsbild der Patienten mit einer tiefen Hirnstimulation erheblich verschlechtern. Beide Kliniken stellen jedoch hochrangige Zentren der klinischen Versorgung von Parkinson- Patienten in Deutschland dar und sind u.a. an der Erarbeitung entsprechender Leitlinien für die tiefe Hirnstimulation und medikamentöse Behandlung beteiligt. Es ist daher davon auszugehen, dass an beiden Zentren eine Parkinsonversorgung entsprechend dem gegenwärtigen „state of the art“ durchgeführt wird. Ein erheblicher Unterschied in der postoperativen Betreuung der beiden Patientengruppen ist daher nicht zu erwarten.

Zweitens stellt das Studiendesign eine Einschränkung der Aussagekraft dieser Studie dar. Eine retrospektive Studie ist stets mit zahlreichen Mängeln behaftet. Der Evidenzlevel ist begrenzt (Klasse III- Studie) (Goetz et al., 2005). Entsprechend kann auch diese Studie keinen anerkannten Beweis liefern, sondern lediglich der Generierung von Hypothesen dienen. Darüber hinaus kann die Richtung eines Kausalzusammenhangs nicht endgültig geklärt werden. Wie bereits in dem vorherigen Abschnitt dargestellt, ist nicht vollständig auszuschließen, dass der Unterschied zwischen beiden Zentren nicht auf die Methode der intraoperativen elektrophysiologischen Zielpunktbestimmung, sondern auf eine andere Ursache zurückzuführen ist, die in dieser Studie gar nicht erfasst worden ist. Zur endgültigen Klärung dieser Fragestellung müsste eine prospektive Studie erfolgen, welche auf Grundlage einer Randomisierung den Einfluss der Operationstechnik untersucht.

Drittens sind die untersuchten Patientenkohorten relativ klein. Es kann also sein, dass Effekte mit relativ geringer Inzidenz wie beispielsweise intrakranielle Blutungen deswegen gar nicht zum Tragen kommen und Unterschiede erst in größeren Kollektiven erfasst werden können.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss der intraoperativen elektrophysiologischen Zielpunktlokalisation auf den klinischen Effekt der tiefen Hirnstimulation bei Patienten mit Morbus Parkinson untersucht. Dazu wurden in Form einer retrospektiven Analyse zwei Patientenkohorten miteinander verglichen, welche an zwei unterschiedlichen Zentren in Deutschland im Zeitraum von 1998 bis 2003 operiert wurden. Am Zentrum 1 (Klinik für Stereotaxie und funktionelle Neurochirurgie, Universitätsklinikum Köln) wurde die intraoperative elektrophysiologische Zielpunktlokalisation lediglich mit Hilfe einer Makroelektroden- Stimulation über eine oder konsekutiv eingeführte weitere Elektroden durchgeführt. An Zentrum 2 (Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel) erfolgte die intraoperative Zielpunktlokalisation über eine Ableitung der neuronalen Aktivität am Zielpunkt sowie eine nachfolgende Stimulation über maximal fünf gleichzeitig eingeführte Mikroelektroden (so genanntes „multitrajectory microelectrode mapping“). Die beiden Patientenkohorten wurden in der Neurologischen Universitätsklinikum Düsseldorf (Zentrum 1) bzw. Kiel (Zentrum 2) über einen Zeitraum von vier Jahren beobachtet. Der Einfluss der STN- Stimulation wurde mit Hilfe der „Unified Parkinson’s Disease Rating Scale“ (UPDRS) gemessen. Die Datenanalyse erbrachte folgende Ergebnisse:

1. Die präoperativen krankheitsbezogenen Charakteristika der Patientenkohorten zeigten in nahezu allen Punkten keine signifikanten Unterschiede. Lediglich die präoperative Levodopa-Antwort in der Kohorte aus Zentrum 1 war besser.
2. In beiden Patientenkohorten kam es im Langzeit- Verlauf von vier Jahren zu einem nachlassenden Stimulationseffekt mit einem Anstieg des UPDRS- Wertes gegenüber der ersten Untersuchung nach drei Monaten. Während der Abfall in Zentrum 2 nur mäßig ausgeprägt war (19%), zeigte sich in Zentrum 1 ein ausgeprägter Abfall (57%). Der Unterschied zwischen beiden Zentren war statistisch signifikant ($P < 0,001$).
3. Eine Analyse der klinischen Untergruppen des UPDRS erbrachte, dass die Verschlechterung der Stimulationswirkung in Zentrum 2 auf eine Zunahme der axialen und orofazialen Symptomatik zurückzuführen war.
4. In Zentrum 1 zeigte sich neben der Verschlechterung des Stimulationseffektes auf die axiale und orofaziale Symptomatik ein nachlassender Effekt auf den Rigor und die Bradykinesie der Patienten, welcher in Zentrum 2 nicht nachweisbar war.
5. Eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) zeigte, dass die Unterschiede zwischen Zentrum 1 und 2 ausschließlich auf die verwendete Methode zur intraoperativen elektrophysiologischen Zielpunktlokalisation zurückzuführen waren ($F(1,6), 4,589, P=0,038$).

6. In keinem der Zentren kam es zu intrazerebralen Blutungen.

Die Ergebnisse wurden mit bereits publizierten Studien zur tiefen Hirnstimulation verglichen und hinsichtlich ihrer klinischen Bedeutung diskutiert. Die Ergebnisse dieser Analyse deuten darauf hin, dass das Verfahren des intraoperativen „multitrajectory microelectrode mapping“ zu besseren klinischen Ergebnissen führt als das Verfahren der Makroelektroden- Stimulation. Dieser Effekt ist am ehesten auf eine bessere Identifizierung des optimalen Zielpunktes innerhalb des Nucleus subthalamicus zurückzuführen. Der befürchtete Anstieg der Komplikationen durch Verwendung mehrerer gleichzeitig eingeführter Mikroelektroden in Form von intrazerebralen Blutungen wurde in dieser Studie nicht beobachtet.

6. Literatur

- Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. Parkinson Study Group. *Jama* 2000; 284: 1931-8.
- Benazzouz A, Breit S, Koudsie A, Pollak P, Krack P, Benabid AL. Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17 Suppl 3: S145-9.
- Ben-Haim S, Asaad WF, Gale JT, Eskandar EN. Risk factors for hemorrhage during microelectrode-guided deep brain stimulation and the introduction of an improved microelectrode design. *Neurosurgery* 2009; 64: 754-62; discussion 762-3.
- Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990; 249: 1436-8.
- Bonnet AM, Loria Y, Saint-Hilaire MH, Lhermitte F, Agid Y. Does long-term aggravation of Parkinson's disease result from nondopaminergic lesions? *Neurology* 1987; 37: 1539-42.
- Charles PD, Van Blercom N, Krack P, Lee SL, Xie J, Besson G, et al. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology* 2002; 59: 932-4.
- DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trend Neurosci* 1990; 13: 281-285.
- Derost PP, Ouchchane L, Morand D, Ulla M, Llorca PM, Barget M, et al. Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson disease in an elderly population? *Neurology* 2007; 68: 1345-55.
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 896-908.
- Dormont D, Ricciardi KG, Tande D, Parain K, Menuel C, Galanaud D, et al. Is the subthalamic nucleus hypointense on T2-weighted images? A correlation study using MR imaging and stereotactic atlas data. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 1516-23.
- Dupont E, Andersen A, Boas J, Boisen E, Borgmann R, Helgetveit AC, et al. Sustained-release Madopar HBS compared with standard Madopar in the long-term treatment of de novo parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 14-20.
- Eaton MJ, Moss RL. Electrophysiology and pharmacology of neurons of the medial zona incerta: an in vitro slice study. *Brain Res* 1989; 502: 117-26.
- Funkiewiez A, Ardouin C, Cools R, Krack P, Fraix V, Batir A, et al. Effects of levodopa and subthalamic nucleus stimulation on cognitive and affective functioning in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 1656-62.
- Garcia L, Audin J, D'Alessandro G, Bioulac B, Hammond C. Dual effect of high-frequency stimulation on subthalamic neuron activity. *J Neurosci* 2003; 23: 8743-51.
- Gervais-Bernard H, Xie-Brustolin J, Mertens P, Polo G, Klinger H, Adamec D, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: five year follow-up. *J Neurol* 2009; 256: 225-33.

- Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord* 2005; 20: 523-39.
- Gorgulho A, De Salles AA, Frighetto L, Behnke E. Incidence of hemorrhage associated with electrophysiological studies performed using macroelectrodes and microelectrodes in functional neurosurgery. *J Neurosurg* 2005; 102: 888-96.
- Gradinaru V, Mogri M, Thompson KR, Henderson JM, Deisseroth K. Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science* 2009; 324: 354-9.
- Gross RE, Krack P, Rodriguez-Oroz MC, Rezai AR, Benabid AL. Electrophysiological mapping for the implantation of deep brain stimulators for Parkinson's disease and tremor. *Mov Disord* 2006; 21 Suppl 14: S259-83.
- Haegelen C, Rouaud T, Darnault P, Morandi X. The subthalamic nucleus is a key-structure of limbic basal ganglia functions. *Med Hypotheses* 2009; 72: 421-6.
- Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M, Lozano AM. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain* 2004; 127: 4-20.
- Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci* 2003; 23: 1916-23.
- Hely MA, Morris JG, Reid WG, O'Sullivan DJ, Williamson PM, Rail D, et al. The Sydney Multicentre Study of Parkinson's disease: a randomised, prospective five year study comparing low dose bromocriptine with low dose levodopa-carbidopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 903-10.
- Herzog J, Fietzek U, Hamel W, Morsnowski A, Steigerwald F, Schrader B, et al. Most effective stimulation site in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19: 1050-4.
- Herzog J, Pinski M, Wodarg F, Steigerwald F, Potter M, Falk D, et al. The typical and atypical subthalamic nucleus. submitted 2009.
- Herzog J, Reiff J, Krack P, Witt K, Schrader B, Mueller D, et al. Manic episode with psychotic symptoms induced by subthalamic deep brain stimulation in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; in press.
- Herzog J, Volkmann J. [Non-medical neurosurgical Parkinson treatment]. *Pharm Unserer Zeit* 2006; 35: 234-40.
- Hilker R, Benecke R, Deuschl G, Fogel W, Kupsch A, Schrader C, et al. [Deep brain stimulation for Parkinson's disease. Consensus recommendations of the German Deep Brain Stimulation Association]. *Nervenarzt* 2009; 80: 646-55.
- Kiss ZH, Davis KD, Tasker RR, Lozano AM, Hu B, Dostrovsky JO. Kinaesthetic neurons in thalamus of humans with and without tremor. *Exp Brain Res* 2003; 150: 85-94.
- Klawans HL. Individual manifestations of Parkinson's disease after ten or more years of levodopa. *Mov Disord* 1986; 1: 187-92.
- Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006; 21 Suppl 14: S290-304.
- Koller WC, Hutton JT, Tolosa E, Capilldeo R. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study. Carbidopa/Levodopa Study Group. *Neurology* 1999; 53: 1012-9.
- Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease.[see comment]. *New England Journal of Medicine*. Vol 349, 2003: 1925-34.
- Lang AE. Subthalamic stimulation for Parkinson's disease--living better electrically? *N Engl J Med* 2003; 349: 1888-91.
- Langston JW, Widner H, Goetz CG, Brooks D, Fahn S, Freeman T, et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Mov Disord* 1992; 7: 2-13.

- Lanotte MM, Rizzone M, Bergamasco B, Faccani G, Melcarne A, Lopiano L. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: anatomical, neurophysiological, and outcome correlations with the effects of stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 53-8.
- Le Jeune F, Drapier D, Bourguignon A, Peron J, Mesbah H, Drapier S, et al. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease induces apathy: a PET study. *Neurology* 2009; 73: 1746-51.
- Markham CH, Diamond SG. Long-term follow-up of early dopa treatment in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1986; 19: 365-72.
- Miyachi S, Lu X, Imanishi M, Sawada K, Nambu A, Takada M. Somatotopically arranged inputs from putamen and subthalamic nucleus to primary motor cortex. *Neurosci Res* 2006; 56: 300-8.
- Montastruc JL, Rascol O, Senard JM, Rascol A. A randomised controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added, with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease: a five year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1034-8.
- Moro E, Volkmann J, Konig IR, Winkler S, Hiller A, Hassin-Baer S, et al. Bilateral subthalamic stimulation in Parkin and PINK1 parkinsonism. *Neurology* 2008; 70: 1186-91.
- Ostergaard K, Aa Sunde N. Evolution of Parkinson's disease during 4 years of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Mov Disord* 2006; 21: 624-31.
- Poewe WH, Lees AJ, Stern GM. Low-dose L-dopa therapy in Parkinson's disease: a 6-year follow-up study. *Neurology* 1986; 36: 1528-30.
- Pollo C, Meuli R, Maeder P, Vingerhoets F, Ghika J, Villemure JG. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease: magnetic resonance imaging targeting using visible anatomical landmarks. *Stereotact Funct Neurosurg* 2003; 80: 76-81.
- Potter M, Illert M, Wenzelburger R, Deuschl G, Volkmann J. The effect of subthalamic nucleus stimulation on autogenic inhibition in Parkinson disease. *Neurology* 2004; 63: 1234-9.
- Rajput AH, Stern W, Lavery WH. Chronic low-dose levodopa therapy in Parkinson's disease: an argument for delaying levodopa therapy. *Neurology* 1984; 34: 991-6.
- Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1484-91.
- Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial. The PKDS009 Study Group. *Drugs* 1998; 55 Suppl 1: 23-30.
- Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehncrona S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005; 128: 2240-9.
- Saint-Cyr JA, Hoque T, Pereira LC, Dostrovsky JO, Hutchison WD, Mikulis DJ, et al. Localization of clinically effective stimulating electrodes in the human subthalamic nucleus on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 2002; 97: 1152-66.
- Schaltenbrand G, Wahren W. Atlas for Stereotaxy of the Human Brain. Stuttgart: Thieme, 1977.
- Schrader B, Hamel W, Weinert D, Mehdorn HM. Documentation of electrode localization. *Mov Disord* 2002; 17 Suppl 3: S167-74.
- Schupbach M, Gargiulo M, Welter ML, Mallet L, Behar C, Houeto JL, et al. Neurosurgery in Parkinson disease: a distressed mind in a repaired body? *Neurology* 2006; 66: 1811-6.

- Schupbach WM, Chastan N, Welter ML, Houeto JL, Mesnage V, Bonnet AM, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1640-4.
- Slavin KV, Thulborn KR, Wess C, Nersesyan H. Direct visualization of the human subthalamic nucleus with 3T MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 80-4.
- Smeding HM, Speelman JD, Huizenga HM, Schuurman PR, Schmand B. Predictors of cognitive and psychosocial outcome after STN DBS in Parkinson Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009.
- Steigerwald F, Potter M, Herzog J, Pinsker M, Kopper F, Mehdorn H, et al. Neuronal activity of the human subthalamic nucleus in the parkinsonian and nonparkinsonian state. *J Neurophysiol* 2008; 100: 2515-24.
- Steigerwald F, Volkmann J. Intraoperative microrecording and -stimulation. In: Tarsy D, Okun MS, Vitek J and Starr P, editors. *Deep Brain Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders*, 2008.
- Tai CH, Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross C, Benazzouz A. Electrophysiological and metabolic evidence that high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus bridles neuronal activity in the subthalamic nucleus and the substantia nigra reticulata. *Faseb J* 2003; 17: 1820-30.
- Tsai ST, Lin SH, Chou YC, Pan YH, Hung HY, Li CW, et al. Prognostic factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a comparative study between short- and long-term effects. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009; 87: 241-8.
- Velasco F, Molina-Negro P. Electrophysiological topography of the human diencephalon. *J Neurosurg* 1973; 38: 204-14.
- Velasco F, Velasco M, Maldonado H. [Identification and lesion of prelemniscal radiation in the surgical treatment of tremor]. *Arch Invest Med (Mex)* 1976; 7: 29-42.
- Visser-Vandewalle V, Temel Y, Colle H, van der Linden C. Bilateral high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in patients with multiple system atrophy--parkinsonism. Report of four cases. *J Neurosurg* 2003; 98: 882-7.
- Visser-Vandewalle V, van der Linden C, Temel Y, Celik H, Ackermans L, Spincemaille G, et al. Long-term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease: a four year follow-up study. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 157-65.
- Voges J, Hilker R, Botzel K, Kiening KL, Kloss M, Kupsch A, et al. Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. *Mov Disord* 2007; 22: 1486-9.
- Voges J, Volkmann J, Allert N, Lehrke R, Koulousakis A, Freund HJ, et al. Bilateral high-frequency stimulation in the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson disease: correlation of therapeutic effect with anatomical electrode position. *J Neurosurg* 2002; 96: 269-79.
- Volkmann J, Fogel W, Krack P. Postoperatives neurologisches Management bei Stimulation des Nucleus subthalamicus. *Aktuelle Neurologie* 2000; 27: 23-39.
- Volkmann J, Herzog J, Kopper F, Deuschl G. Introduction to the programming of deep brain stimulators. *Mov Disord* 2002; 17 Suppl 3: S181-7.
- Wider C, Pollo C, Bloch J, Burkhard PR, Vingerhoets FJ. Long-term outcome of 50 consecutive Parkinson's disease patients treated with subthalamic deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14: 114-9.
- Yamada K, Hamasaki T, Kuratsu J. Subthalamic nucleus stimulation applied in the earlier vs. advanced stage of Parkinson's disease - retrospective evaluation of postoperative independence in pursuing daily activities. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 746-51.

Yelnik J, Bardinet E, Dormont D, Malandain G, Ourselin S, Tande D, et al. A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data. *Neuroimage* 2007; 34: 618-38.

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die mir mein Studium und die Durchführung und Beendung meiner Dissertation ermöglicht haben.

Ich wollte über den Tellerrand schauen und eine Dissertation im humanmedizinischen Bereich erstellen.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Jens Volkmann danke ich für die Unterstützung und die interessante Thematik, die in ihrer Durchführung meiner beruflichen und familiären Situation sehr entgegen kam.

Für die Möglichkeit, im neurologischen Fachbereich meine Arbeit erstellen zu dürfen, danke ich Herrn Prof. Dr. Günther Deuschl.

Auch ohne die Unterstützung und Mithilfe der neurochirurgischen Klinik unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Maximilian Mehdorn wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen, ich bedanke mich für das zur Verfügung stellen der vielen prä- und postoperativen Unterlagen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Mann Dr. Jan Herzog, ohne dessen Begleitung während der ganzen Dissertationsschrift, diese nicht möglich gewesen wäre. Er stand mir jeder Zeit mit Rat, Tat und Kritik zur Seite, half mir immer beim Zusammentragen der klinischen Daten und betreute die Erstellung der Dissertationsschrift. Weiterhin verhalfen er und unsere Kinder Sarah und Malte mir durch ein harmonisches und glückliches familiäres Umfeld zu einem wunderbaren außerberuflichen Ausgleich.

Zu guter Letzt möchte ich mich von Herzen bei meinen Eltern bedanken, die mich auf meinem bisherigen Lebensweg immer unterstützt haben und mir das Studium überhaupt erst ermöglicht haben.

8. Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name: Herzog geb. Pfeiffer
Vorname: Barbara
Geburtsdatum/-ort: 15. 09. 1970, Walsrode
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

Schulbildung:

1982-1986 Mittelstufe, Gymnasium Walsrode
1986-1987 Arroyo- Highschool, Californien, USA
1987-1990 Oberstufe, Gymnasium Walsrode

1990-1991 Au-pair in Bern, Schweiz

Berufsausbildung:

1991-1994 Ausbildung zur Zahntechnikerin
Abschluss: Zahntechnikerin (Gesellin)

Hochschulausbildung:

1994-2000 Christian- Albrechtsuniversität zu Kiel:
Studiengang der Zahnmedizin
Staatsexamen, Approbation

Beruflicher Werdegang:

2004-2005 Assistenzzeit Praxis Dr. Molkentien
seit 11/2007 Assistenzzeit Praxis Müller- Riecken