

Aus der Klinik für Neurologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

*Einfluss der Narkoseform auf das klinische Ergebnis der Tiefen  
Hirnstimulation bei idiopathischem Parkinsonsyndrom*

**Dissertation**

Zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(Doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität  
Magdeburg

vorgelegt von Maximilian Gehl  
aus Bergisch Gladbach  
Magdeburg 2022

## **Dokumentationsblatt**

Gehl, Maximilian:

Einfluss der Narkoseform auf das klinische Ergebnis der Tiefen Hirnstimulation bei idiopathischem Parkinsonsyndrom

2022, 50 Seiten, 7 Tabellen, 12 Abbildungen, 1 Anlage

### **Kurzreferat**

Die Implantation von Elektroden zur Tiefen Hirnstimulation in den Nucleus subthalamicus bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom wird standardmäßig in Lokalanästhesie durchgeführt, um den Stimulationseffekt auf die Zielsymptomatik und etwaige Nebenwirkungen intraoperativ zu beurteilen. Unter bestimmten Bedingungen wird die Operation gelegentlich auch in Intubationsnarkose durchgeführt. Unter Nutzung einer Noninferioritätsanalyse wird in beiden Gruppen der Einfluss der Narkoseform auf das klinische Outcome anhand des UPDRS III und sekundärer Zielvariablen untersucht. Zwölf Monate postoperativ rangiert die mittlere Änderung des UPDRS III in der Gruppe Intubationsnarkose im vordefinierten Noninferioritätsbereich. Der postoperative Medikamentenbedarf, neuropsychiatrische Indikatoren wie MDRS und BDI, Parkinson-assoziierte, chirurgische und psychiatrische Komplikationen zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. FAB und anästhesiologische Komplikationsrate zeigen Vorteile für die Gruppe Lokalanästhesie. Damit kann das motorische Outcome nach einer Operation in Intubationsnarkose als noninferior gegenüber der Standardprozedur in Lokalanästhesie gelten. Eine solche Operation zeigt darüber hinaus ein ähnliches Sicherheitsprofil.

**Schlüsselwörter:** Tiefe Hirnstimulation, idiopathisches Parkinsonsyndrom, Intubationsnarkose

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI

<b>1</b>	<b><u>EINLEITUNG</u></b>	<b>1</b>
1.1	DEFINITION DES IDIOPATHISCHEN PARKINSONSYNDROMS	1
1.2	KLASSIFIKATION DER PARKINSONSYNDROME	1
1.3	EPIDEMIOLOGIE	2
1.4	ÄTIOLOGIE	2
1.4.1	ANATOMISCHE UND PATHOPHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN	3
1.4.2	NEUROPATHOLOGIE	4
1.5	KLINIK DES IPS	5
1.5.1	MOTORISCHE SYMPTOME	5
1.5.2	NICHT-MOTORISCHE SYMPTOME	6
1.6	DIAGNOSTIK	7
1.7	THERAPIE	8
1.7.1	ÜBERBLICK ÜBER THERAPIEOPTIONEN	8
1.7.2	KOMPLIKATIONEN IM KRANKHEITSVERLAUF UND MEDIKATIONS-ASSOZIIERTE KOMPLIKATIONEN	9
1.7.3	THS	9
1.8	ZIELSETZUNG DER STUDIE	14
<b>2</b>	<b><u>MATERIAL UND METHODEN</u></b>	<b>16</b>
2.1	HERKUNFT DER PATIENTENDATEN	16
2.2	ERHOBENE PARAMETER	18
2.2.1	PRÄOPERATIVER STATUS	18
2.2.2	OPERATION	20
2.2.3	PERI- UND POSTOPERATIVER VERLAUF	20
2.3	STATISTISCHE METHODIK	21
<b>3</b>	<b><u>ERGEBNISSE</u></b>	<b>23</b>
3.1	BASELINE-CHARAKTERISTIKA	23
3.2	OPERATION	24
3.3	KLINISCHES OUTCOME	26
3.3.1	MOTORISCHES ASSESSMENT	26
3.3.2	MEDIKATION UND STIMULATIONSPARAMETER	28
3.3.3	NEUROPSYCHOLOGIE	30
3.3.4	UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN UND KOMPLIKATIONEN	34
<b>4</b>	<b><u>DISKUSSION</u></b>	<b>39</b>
4.1	BASELINE-CHARAKTERISTIKA	39
4.2	OPERATION	39
4.3	KLINISCHES OUTCOME	41
4.3.1	MOTORISCHES ASSESSMENT	41
4.3.2	MEDIKATION UND STIMULATIONSPARAMETER	43

4.3.3	NEUROPSYCHOLOGIE .....	44
4.3.4	UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN UND KOMPLIKATIONEN .....	46
4.4	LIMITATIONEN.....	49
5	ZUSAMMENFASSUNG .....	50
6	LITERATURVERZEICHNIS .....	51
7	DANKSAGUNGEN.....	63
8	EHRENERKLÄRUNG.....	64
9	CURRICULUM VITAE .....	65
10	ANHANG.....	66

## Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: GRÜNDE FÜR NICHTTEILNAHME AM ZWÖLF-MONATS-FOLLOW-UP .....	17
TABELLE 2: BASELINE-CHARAKTERISTIKA.....	24
TABELLE 3: DIFFERENZ VON AUSGEWÄHLTEN PARAMETERN ZWISCHEN BASELINE UND DREI- BZW. ZWÖLF-MONATS-FOLLOW-UP MIT DER DARAUS ABGELEITETEN DIFFERENZ DER MITTELWERTE .....	28
TABELLE 4: STIMULATIONSPARAMETER VON BEIDEN GRUPPEN ZUM DREI- UND ZWÖLF-MONATS- FOLLOW-UP .....	30
TABELLE 5: AUFSTELLUNG ÜBER DIE PARKINSON-SPEZIFISCHEN KOMPLIKATIONEN UND STIMULATIONSBEDINGTEN, UNERWÜNSCHTEN WIRKUNGEN .....	36
TABELLE 6: CHIRURGISCHE, HARDWARE-ASSOZIIERTE, ANÄSTHESIOLOGISCHE UND PSYCHIATRISCHE KOMPLIKATIONEN SOWIE DER NACHBEHANDLUNGORT .....	38
TABELLE 7: DURCHSCHNITTSWERTE ZU DEN EINZELNEN UNTERSUCHUNGSZEITPUNKTEN.....	66

## Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: BASALGANGLIENSCHLEIFE (26).....	4
ABBILDUNG 2: FLOWCHART ZU AUSGESCHLOSSENEN PATIENTEN .....	17
ABBILDUNG 3: SCHEMA ZUR INTERPRETATION DES KONFIDENZINTERVALLINKLUSIONS- PRINZIPI (110).....	21
ABBILDUNG 4: INDIKATIONEN ZUR INTUBATIONSNARKOSE.....	25
ABBILDUNG 5: MITTLERE ÄNDERUNG DES UPDRS III IM VERGLEICH ZUR BASELINE- UNTERSUCHUNG .....	27
ABBILDUNG 6: DURCHSCHNITTLICHE LED IM VERLAUF .....	29
ABBILDUNG 7: MITTLERE ÄNDERUNG DER LED IM VERGLEICH ZUM AUSGANGSWERT .....	29
ABBILDUNG 8: MITTLERE ÄNDERUNG DES BDI IM VERGLEICH ZUM AUSGANGSWERT .....	31
ABBILDUNG 9: ANTEIL DER PATIENTEN MIT DEPRESSION .....	31
ABBILDUNG 10: MITTLERE ÄNDERUNG DES MDRS IM VERGLEICH ZUM AUSGANGSWERT.....	32
ABBILDUNG 11: MITTLERE ÄNDERUNG DES FAB IM VERGLEICH ZUM AUSGANGSWERT .....	33
ABBILDUNG 12: ANTEIL DER PATIENTEN MIT DEMENZIELLEM SYNDROM .....	34

## Abkürzungsverzeichnis

<b>BDI</b>	Beck-Depressions-Inventar II
<b>BMT</b>	<i>best medical treatment</i>
<b>Bzw.</b>	beziehungsweise
<b>Ca.</b>	circa
<b>COMT</b>	Catechol-O-Methyltransferase
<b>cCT</b>	kraniales Computertomogramm
<b>cMRT</b>	kraniales Magnetresonanztomogramm
<b>DaTSCAN</b>	Dopamin-Transporter-Szintigraphie
<b>DSM-5</b>	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
<b>Et al.</b>	<i>et alii/aliae</i>
<b>Etc.</b>	<i>et cetera</i>
<b>FAB</b>	<i>Frontal Assessment Battery</i>
<b>GABA</b>	$\gamma$ -Aminobuttersäure
<b>GPe</b>	Globus pallidus, Pars externa
<b>GPi</b>	Globus pallidus, Pars interna
<b>Hg.</b>	Herausgeber
<b>ICD</b>	<i>impulse control disorder</i>
<b>IMC</b>	Intermediate Care-Station
<b>IPS</b>	idiopathisches Parkinsonsyndrom
<b>ITN</b>	Intubationsnarkose
<b>ITS</b>	Intensivstation
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>LA</b>	Lokalanästhesie
<b>LAE</b>	Lungenarterienembolie
<b>LED</b>	<i>levodopa equivalent dose</i>
<b>M</b>	<i>mean</i>
<b>MAO</b>	Monoaminoxidase
<b>Max.</b>	maximal
<b>MDRS</b>	<i>Mattis Dementia Rating Scale</i>
<b>Med-Off</b>	Medikament Off
<b>Med-On</b>	Medikament On

<b>MER</b>	Mikroelektrodenrekording
<b>NMDA</b>	N-Methyl-D-Aspartat-Antagonist
<b>No.</b>	<i>numero</i>
<b>O. g.</b>	oben genannt
<b>OR</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>REM</b>	<i>rapid eye movement</i>
<b>SD</b>	<i>standard deviation</i>
<b>S.</b>	siehe
<b>SNc</b>	Substantia nigra, Pars compacta
<b>SNr</b>	Substantia nigra, Pars reticularis
<b>Stim-Off</b>	Stimulation Off
<b>Stim-On</b>	Stimulation On
<b>STN</b>	<i>subthalamic nucleus</i>
<b>THS</b>	Tiefe Hirnstimulation
<b>U. a.</b>	unter anderem
<b>UPDRS</b>	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
<b>Z. B.</b>	zum Beispiel



# **1 Einleitung**

## **1.1 Definition des idiopathischen Parkinsonsyndroms**

Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) gehört zu den neurodegenerativen Erkrankungen und ist nach den Kriterien der United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank durch die Kardinalsymptome Bradykinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität sowie darüber hinausgehende nicht-motorische Symptome charakterisiert (1). Pathophysiologisch liegt dem IPS eine „progrediente Degeneration nigrostriataler dopaminergener Neurone“ (2) zugrunde. Das IPS ist mit ca. 75% die mit Abstand häufigste Form aller Parkinsonsyndrome (1).

## **1.2 Klassifikation der Parkinsonsyndrome**

Gegenüber dem IPS sind sekundäre Parkinsonsyndrome abzugrenzen. Ätiologisch können entzündliche, medikamenteninduzierte, metabolische, (para-) neoplastische, toxische, traumatische und vaskuläre Ursachen unterschieden werden (3).

Vertreter der atypischen Parkinsonsyndrome sind Demenz mit Lewy-Körperchen, kortikobasale Degeneration, Multisystematrophie und progressive supranukleäre Blickparese. Diese werden bislang als eine Krankheitsentität betrachtet, die sich vorwiegend auf gemeinsame klinische Charakteristika stützt. Im Gegensatz zum IPS sind sie durch eine schnellere Progression, zumeist fehlende Levodoparesponsivität und eine schlechtere Prognose gekennzeichnet (4). Nach neuem Verständnis liegen den atypischen Parkinsonsyndromen allerdings Unterschiede in der Pathogenese zugrunde, weshalb diese Einteilung zunehmend infrage gestellt wird (4).

Hereditäre/monogenetische Parkinsonsyndrome sind klinisch nicht von idiopathischen Formen zu unterscheiden. Meist setzt der Krankheitsbeginn jedoch früher ein (5).

### **1.3 Epidemiologie**

Das IPS ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung (6). Als weltweite Prävalenz wird durchschnittlich 200/100.000 Einwohner angenommen, mit höherer Ausprägung in Nordeuropa und Nordamerika (2). In Deutschland liegt die Prävalenz in der Altersgruppe der über 50-Jährigen zwischen 797/100.000 bis 961/100.000 Einwohner. Die Inzidenz in dieser Altersgruppe beträgt zwischen 192/100.000 und 229/100.000 Einwohner (7). Obwohl das IPS als eine Erkrankung des älteren Menschen gilt, wird es bei einigen Personen bereits vor der fünften Lebensdekade diagnostiziert. In dieser Konstellation wird es als „früh beginnendes“ Parkinsonsyndrom bezeichnet bzw. als „juveniles“ Parkinsonsyndrom, falls es vor dem 21. Lebensjahr auftritt (1).

Die Datenlage zum Geschlechterverhältnis ist uneinheitlich: Einige Studien konnten einen Nachteil für das männliche Geschlecht zeigen (8, 9). Als eine mögliche Ursache hierfür wird ein neuroprotektiver Effekt des Östrogens diskutiert (10). Das Lebenszeitrisiko von Männern beträgt zwei Prozent, das von Frauen 1,3 Prozent (11).

### **1.4 Ätiologie**

Die Ätiologie des IPS ist bisher ungeklärt. Neben dem Alter als bedeutendem Risikofaktor gibt es Hinweise auf eine multifaktorielle Genese. Die Entstehung des IPS scheint aus einem komplexen Zusammenspiel von genetischen und externen Faktoren hervorzugehen. So konnte in mehreren Studien ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei Verwandten von IPS-Patienten gezeigt werden (12–14). Insbesondere heterozygote Mutationen des Glukozerebrosidase-Gens korrelieren mit dem Auftreten des IPS (15, 16). Auch die Exposition von Landwirtschaftsarbeitern mit Pestiziden (17) und das maligne Melanom (18) scheinen Risikofaktoren darzustellen. Im Gegensatz dazu scheinen sich Kaffee bzw. Koffein und Nikotin als protektive Faktoren zu erweisen (19, 20).

### **1.4.1 Anatomische und pathophysiologische Grundlagen**

Die Substantia nigra ist das zentrale Element bei der Entstehung des IPS. Sie ist eingebettet in die Basalganglienschleife, die Projektionen zum Motorkortex und Thalamus unterhält. Eine wichtige Funktion liegt in der Initiation und Modulation von Willkürbewegungen (21). Aus funktioneller Perspektive werden das Striatum, der Globus pallidus, Pars externa und Pars interna (GPe, GPi), Nucleus subthalamicus (STN) und die Substantia nigra mit der Pars reticularis (SNr) und der Pars compacta (SNc) unter dem Begriff „Basalganglien“ zusammengefasst (21). Die einzelnen Kerngebiete formen ein differenziertes System aus inhibierenden und disinhibierenden Elementen und verfügen über verschiedene Neurotransmitter wie Glutamat, Dopamin und GABA. Beim IPS degeneriert auch das cholinerge, serotoninerge und noradrenerge Transmittersystem (22–24).

Nach etablierten physiologischen Modellen projizieren glutamaterge Afferenzen vom Motorkortex auf das Striatum, welches überwiegend aus inhibitorischen GABAergen Neuronen besteht. Von dort aus folgt entweder der Motorik-fördernde Weg über den GPi oder der Motorik-hemmende Weg über zwischengeschaltete Areale (GPe, STN und SNr). Beide Wege transferieren das Signal über den Thalamus zurück zum Motorkortex bzw. Hirnstamm. Ein Ausgleich zwischen mono- und polysynaptischen Weg wird über eine Rückkopplungsschleife gewährleistet: Bei Unteraktivität des Striatums wird die Inhibition der SNc gedrosselt. Die Freisetzung von Dopamin aus der SNc ist die Folge und führt über striatale D1-Rezeptoren zu einer Aktivierung des monosynaptischen und über striatale D2-Rezeptoren gleichzeitig zu einer Hemmung des polysynaptischen Wegs (25). An dieser Stelle wird ersichtlich, dass beim IPS eine verminderte Produktion von Dopamin den Motorik-hemmenden D2-Weg begünstigt (s. Abbildung 1). Aus der nachfolgenden Überaktivität von STN, GPi und SNr resultiert demnach eine Hemmung der thalamokortikalen Neurone und erklärt einige der motorischen Symptome des IPS. Des Weiteren existiert auch der sogenannte hyperdirekte Weg vom Cortex auf den STN, welcher ebenfalls eine Motorik-hemmende Wirkung entfaltet (26).

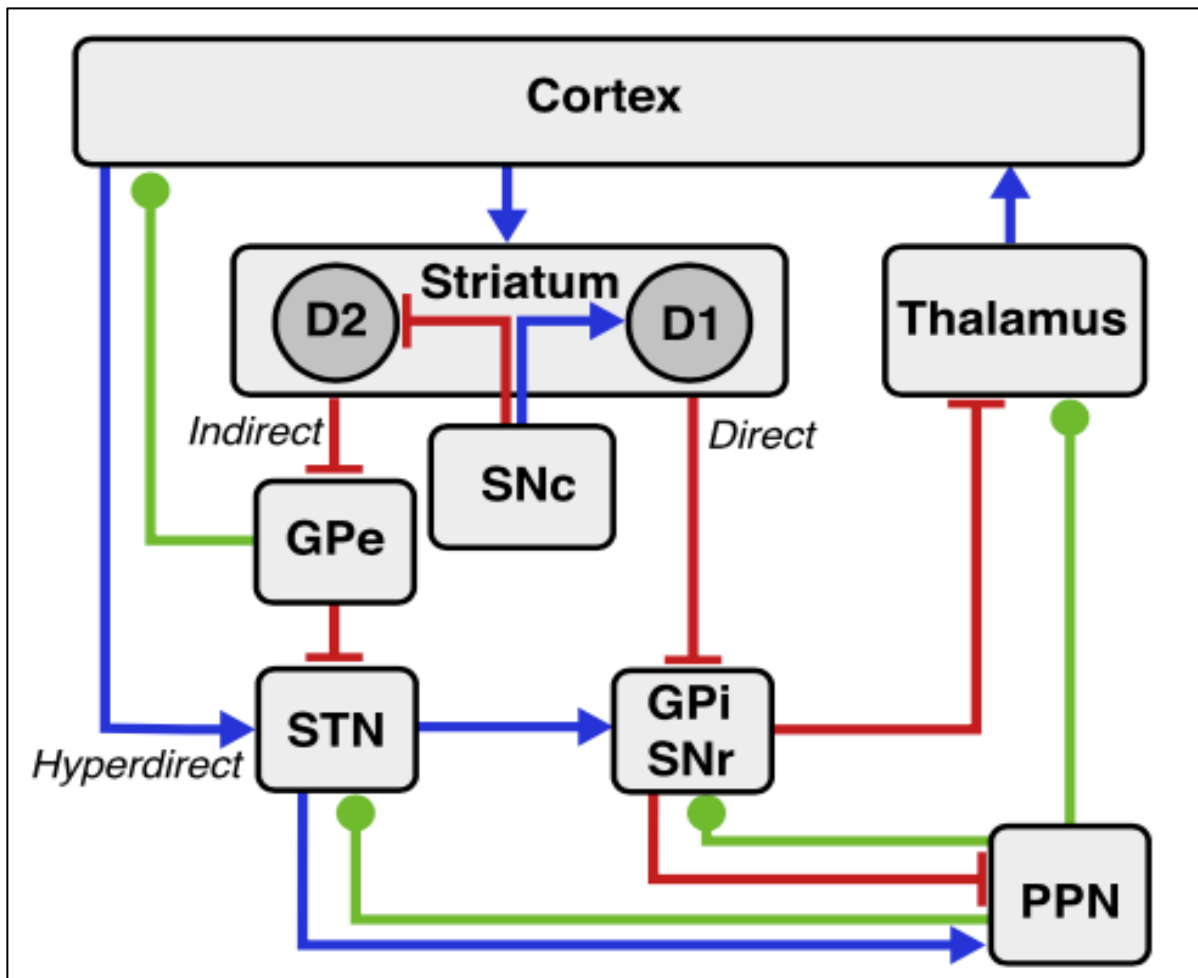


Abbildung 1: Basalganglienschleife (26)

Direkter, indirekter und hyperdirekter Weg sind beschriftet. Blaue Linien symbolisieren exzitatorische, rote Linien markieren inhibitorische und grüne Linien gemischt cholinerg, GABAerge und glutamaterge Verbindungen.

### 1.4.2 Neuropathologie

Das IPS wird der heterogenen Gruppe der Synukleinopathien zugeordnet. Diese umfassen auch die Demenz mit Lewy-Körperchen und die Multisystematrophie, denen die intrazelluläre Ablagerung von fehlgefaltetem  $\alpha$ -Synuklein gemein ist.

Durch die sogenannte Braak-Hypothese konnte ein neuropathologisches Stagingssystem entwickelt werden. Darin wird beschrieben, dass die Ablagerung von  $\alpha$ -Synuklein in bestimmten Gehirnregionen einem zeitlichen Muster unterliegt: Beginnend in der Medulla oblongata und in olfaktorischen Zellen findet eine Ausbreitung über das Mittelhirn bis zum Neokortex im Endstadium statt (27). Diese Hypothese konnte

reproduziert werden, allerdings wurden auch davon abweichende Verteilungsmuster entdeckt (28).

## **1.5 Klinik des IPS**

### **1.5.1 motorische Symptome**

James Parkinson beschrieb 1817 die später nach ihm benannte „Schüttellähmung“ (2). Die klassische Parkinson-Trias aus Bradykinese, Tremor und Rigor wurde um die posturale Stabilität als weiteres Kardinalsymptom erweitert. Typischerweise zeigt sich das IPS bei Beginn der motorischen Symptomatik unilateral als Hemiparkinson (29). Bei bilateraler Erkrankung sind beide Körperhälften unterschiedlich stark betroffen. Deren Asymmetrie bleibt über den gesamten Krankheitsverlauf bestehen (30). Je nach Ausprägungsgrad des vorherrschenden Symptoms kann eine Einteilung in ein IPS vom Äquivalenztyp, Tremordominanztyp, akinetisch-rigiden Typ oder mit monosymptomatischen Ruhetremor vorgenommen werden.

Bradykinese ist definiert durch das Vorliegen einer reduzierten Bewegungsgeschwindigkeit zusätzlich eines Amplituden- oder Geschwindigkeitsdekrementes (31). Akinese wird als gestörte Bewegungsinitiation und -blockade beschrieben, wohingegen die Hypokinese eine generelle Bewegungsarmut und Amplitudenreduktion bedeutet (1). O. g. Symptome führen u. a. zu Mikrographie, Dysarthrie, Hypomimie, vermindertem Mitschwingen der Arme beim Laufen und zu einem engbasigen und kleinschrittigen Gangbild. Auch das Durchführen von schnellen, antagonistischen Bewegungen kann dadurch gestört sein (Dysdiadochokinese).

Ein Tremor tritt in Ruhe mit einer Frequenz von vier bis sechs Hertz auf und exazerbiert bei innerer Anspannung. Er findet sich typischerweise an den Händen, kann allerdings auch Kopf, Lippen und die unteren Extremitäten betreffen. Das „Pillendreherphänomen“ beschreibt eine Sonderform des Ruhetremors, bei dem Daumen und Zeigefinger

aneinander gerieben werden (32). Zum Krankheitsbeginn liegt ein Ruhetremor bereits bei 69% der Patienten vor (33).

Eine Tonuserhöhung der Muskulatur wird Rigor genannt und durch die passive Bewegung der Gelenke geprüft. Bei der Untersuchung spürt man einen Widerstand, der im Gegensatz zur Spastik keine geschwindigkeitsabhängige Komponente aufweist. Eine sakkadierte passive Bewegung wird Zahnradphänomen genannt (2).

Eine Störung der Stellreflexe wird als posturale Instabilität bezeichnet und kann klinisch durch den Pull-Test demaskiert werden.

Bei Parkinsonsyndromen kommt gelegentlich auch das Phänomen der Festination vor. Laut Nonnekes et al. (2018) könne man zwei Phänotypen unterscheiden. Ein Typ entstehe sekundär als Kompensationsmechanismus auf eine Störung der Stellreflexe, der andere sei eine primäre lokomotorische Störung (34). Beide äußern sich in einer kurzzeitigen Erhöhung der Schrittgeschwindigkeit. Beim Freezing unterbleibt die Initiation oder Fortführung einer Bewegung für einige Sekunden bis Minuten. Das Freezing tritt bspw. beim Gehen auf und kann durch kleine Hindernisse wie Türschwellen oder Bordsteine ausgelöst werden. Es ist ein Symptom, das üblicherweise erst im späteren Krankheitsverlauf auftritt (35). Stürze ereignen sich bei ca. der Hälfte aller IPS-Patienten und sind zu 19,6% auf Freezing und Festination, zu 10,2% auf posturale Instabilität und zu 11,9% auf Umweltfaktoren wie Hindernisse zurückzuführen (36).

### **1.5.2 Nicht-motorische Symptome**

Erste nicht-motorische Symptome können bereits einige Jahre vor Diagnose des IPS auftreten. Hyposmie, Depression und Obstipation gelten als unspezifische Frühsymptome des IPS (37, 38). Die REM-Schlafstörung hingegen ist ein charakteristisches Frühsymptom der Synukleopathien, obwohl es in manchen Fällen auch isoliert auftritt: Zwölf bis vierzehn Jahre nach Einsetzen der ersten Symptome erkranken zwischen 80,8 – 83% aller Patienten mit REM-Schlafstörung an einer

Synukleinopathie (39, 40). Außerdem wurde gezeigt, dass die allgemeine Lebensqualität bei Frauen bereits 7,5 Jahre und bei Männern drei Jahre vor Diagnose des IPS abnimmt. Physische und mentale Einschränkungen nehmen zu (41). Daher werde „das Erkennen von nicht-motorischen Symptomen ... im Rahmen der Früh- und Differenzialdiagnostik des Parkinson-Syndroms“ zunehmend relevant (42).

Im weiteren Krankheitsverlauf treten Dysphagie, Fatigue, autonome Funktionsstörungen (Harninkontinenz, orthostatische Hypotension, sexuelle Dysfunktion etc.) und neuropsychiatrische Symptome (Demenz, Anhedonie, Konzentrationsstörung, Apathie, Angst, Unruhe etc.) auf (37).

## 1.6 Diagnostik

Die Diagnose IPS wird anhand klinischer Kriterien gestellt (1). Hughes et al. (1992) führten die einzigen bisher neuropathologisch validierten Diagnosekriterien der United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank ein (43): Ein IPS kann diagnostiziert werden bei

- Vorliegen von Bradykinese und zusätzlich mindestens einem weiteren Kardinalsymptom,
- Abwesenheit von Ausschlusskriterien wie Enzephalitis, rezidivierenden Schlaganfällen etc.
- und mehr als zwei unterstützenden Befunden wie unilateralem Beginn der Symptomatik, Ansprechen auf Levodopa etc.

Im Frühstadium ist eine Abgrenzung der Parkinsonsyndrome häufig schwierig, daher können apparative Zusatzuntersuchungen zur Differentialdiagnostik herangezogen werden. Es stehen radiologische und nuklearmedizinische Verfahren wie cCT, cMRT, transkranielle Sonographie, DaTSCAN etc. zur Verfügung.

## **1.7 Therapie**

### **1.7.1 Überblick über Therapieoptionen**

Die ärztliche Therapie des IPS umfasst medikamentöse und invasive Therapiestrategien, die durch Physio-, Logo- und Ergotherapie ergänzt werden. Zur medikamentösen Behandlung stehen eine Vielzahl von Präparaten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen (Levodopaderivate, Dopaminagonisten, MAO-B-Inhibitoren, NMDA-Antagonisten, COMT-Inhibitoren, Anticholinergika) zur Verfügung. Die Auswahl und Kombination hängt u. a. von Alter, Krankheitsdauer, Komorbiditäten und Verträglichkeit ab (1). Die pharmakologische Behandlung stellt bis heute meist den initialen und dominanten Therapieansatz dar.

Bereits in den 1940er Jahren wurden erste operative Verfahren zur Behandlung des IPS entwickelt (44). Die Einführung der Stereotaxie ermöglichte die Ablation mittels Thalamo- oder Pallidotomie. Seit den 1990er Jahren verdrängte die Tiefe Hirnstimulation (THS) die ablativen Verfahren. Die THS hat den entscheidenden Vorteil, dass das Verfahren bei stimulationsbedingten Nebenwirkungen prinzipiell reversibel ist. Es erlaubt eine feinere Abstimmung der Stimulationsparameter und zeichnet sich durch ein besseres Sicherheitsprofil gegenüber ablativen Verfahren aus (45). So ist z. B. das intrazerebrale Blutungsrisiko bei ablativen Verfahren deutlich erhöht (46).

Weitere kontinuierliche Therapieverfahren, wie die subkutane Apomorphin- oder Duodopa-Applikation durch eine Pumpe, können bei langanhaltenden Off-Phasen in Erwägung gezogen werden (1).

In Zukunft könnten sich mit der Stammzelltransplantation in die Substantia nigra, sowie der Immun- und Gentherapie weitere Therapiemöglichkeiten eröffnen. Bislang spielen sie in der klinischen Praxis aufgrund mangelnder Evidenz keine Rolle (47).



## **1.7.2 Komplikationen im Krankheitsverlauf und Medikations-assoziierte Komplikationen**

Durch die im Krankheitsverlauf graduell abnehmende endogene Dopaminsynthese kann ein stabiler Medikamenten-Wirkspiegel nur noch erschwert aufrechterhalten werden. Auf die sogenannte „Honeymoon“-Phase, in der eine gute medikamentöse Kontrolle der Symptomatik erreicht wird, folgte eine Periode mit motorischen und nicht-motorischen Wirkfluktuationen (48). Das Spätstadium ist durch Levodopa-resistente Symptome charakterisiert. Motorische Wirkfluktuationen können sowohl hypo- als auch hyperkinetische Bewegungsstörungen induzieren und manifestieren sich nach fünf Jahren bei über 50% aller IPS-Patienten (49). Typische Symptome wie Dyskinesie und Dystonie zeigen eine Assoziation zur Einnahme von Levodopa (50, 51). Aufgrund einer krankheitsbedingten Gastroparese steigt bei oraler Medikamentenapplikation die Wahrscheinlichkeit für Wirkfluktuationen an (52, 53).

Dyskinesien und Dystonien kommen entweder bei Erreichen des maximalen bzw. minimalen Wirkspiegels (im sogenannten „On“ bzw. „Off“) oder biphasisch vor (51, 54). Junges Alter bei Erkrankungsbeginn und weibliches Geschlecht sind ebenfalls mit Dyskinesien assoziiert (55).

Der „Wearing-Off“-Effekt geht einer erneuten Medikamenteneinnahme voran und zeichnet sich durch eine Phase nachlassender pharmazeutischer Wirkung aus (56).

Die dauerhafte Applikation von Levodopaderivaten und -agonisten begünstigt das Auftreten von psychiatrischen Krankheitsbildern. Bei Langzeitbehandlung erleiden zwischen 8,9% – 39,8% der Patienten Halluzinationen (57, 58). Die Einnahme von Dopaminagonisten erhöht das Risiko für Impulskontrollstörungen (ICD) um den Faktor 2 – 3,5 (59). In diese Kategorie fallen z. B. Ess-, Spiel- und Kaufsucht, Punding und Hypersexualität (60, 61).

## **1.7.3 THS**

### **Indikation und Kontraindikation**

Die Indikation zur Implantation von Elektroden zur THS besteht bei starken motorischen Wirkfluktuationen wie Dyskinesien oder schweren Off-Phasen,

therapierefraktärem Tremor, Medikations-assoziierten Nebenwirkungen oder deutlicher Beeinträchtigung der Lebensqualität. (Relativ) kontraindiziert sind Demenz, neurochirurgische Kontraindikationen sowie schwerwiegende psychische oder somatische Komorbiditäten (1).

### **Operationsablauf**

Die Operation umfasst die Implantation der Elektroden im Zielgebiet und die subkutane Implantation eines Impulsgebers. Die Prozedur wird in ein- oder zweizeitiger Weise durchgeführt. Zur exakten Identifikation des Zielgebiets kommen drei Verfahren zur Anwendung: Bildgebung, Mikroelektrodenrekording (MER) und intraoperative klinische Testung.

Anhand eines präoperativen cMRT werden die Trajektorien festgelegt, entlang derer die Implantation der Elektroden erfolgt. Dies dient u. a. der Minimierung des Komplikationsrisikos, da auf diese Weise eine relevante Hirnatrophie oder stark vaskularisierte Strukturen entdeckt werden können (62). Durch die Fusion mit einem stereotaktischen cCT am Operationstag wird die Überführung des cMRT in das dreidimensionale Koordinatensystem des Patienten gewährleistet. Nach Eröffnung der Kalotte und der Dura, bringt der Operateur zunächst Mikroelektroden im STN ein. Mithilfe des MER ist es möglich, neuronale Aktivität darzustellen und ein charakteristisches Entladungsmuster bei korrekter Platzierung abzuleiten (63). Dies soll eine höhere Präzision garantieren, da das Gehirn trotz Fixierung des Kopfes im Stereotaxierahmen aus seiner ursprünglichen Position durch Liquorleckage, subdurale Akkumulation von Luftblasen oder Benutzung von steifen Mikroelektroden ausgelenkt werden kann (64). Narkosemittel können die elektrische Hirnaktivität dämpfen. Befürchtungen, dass dadurch das MER unmöglich gemacht würde, sind allerdings nicht bestätigt worden. Die Auswertung retrospektiver Studien zeigt, dass der STN trotz ITN anhand seiner charakteristischen Feldpotenziale detektiert werden kann (65, 66). Das MER ist allerdings umstritten, da es in einigen Studien mit einem höheren Blutungsrisiko und kognitiver Dysfunktion assoziiert werden konnte (67, 68).

Im Falle einer Operation in LA findet anschließend eine klinische Testung des Patienten statt, um die Wirkung der THS auf die Zielsymptomatik und etwaige Nebenwirkungen zu beurteilen. Wenn die geeignetste Position anhand der größtmöglichen

therapeutischen Breite identifiziert ist, können die Mikroelektroden explantiert und durch permanente Makroelektroden ersetzt werden. Die korrekte Lage der Makroelektroden wird durch stereotaktisches Röntgen überprüft.

Die Implantation des Impulsgebers erfolgt immer in ITN. Die Tasche des Impulsgebers wird subklavikulär oder abdominal präpariert. Abschließend werden Elektroden und Impulsgeber durch ein getunneltes Kabel miteinander verknüpft.

### **Wirksamkeit der THS**

Mehrere randomisierte, kontrollierte Studien belegen eine Überlegenheit der THS über die bestmögliche medikamentöse Therapie (BMT): Sie verbessert u. a. die allgemeine Lebensqualität und die Kompetenz bei Alltagsaktivitäten, reduziert Dyskinesien und die Länge der Off-Phasen. Sie mindert die anhand des UPDRS III ermittelte motorische Symptomatik und bewirkt eine Einsparung von dopaminergem Medikation (69, 70). Okun et al. (2012) konnten ähnliche Ergebnisse mit einem anderen Studiendesign erzielen (71). Die Indikation zur THS kann auch in früheren Krankheitsstadien geprüft werden, bspw. beim ersten Auftreten von motorischen Fluktuationen und Dyskinesien. Bei einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von nur 7,3 Jahren zeigte sich in der EARLYSTIM-Studie die operativ versorgte Gruppe hinsichtlich Lebensqualität und motorischer Beeinträchtigung gegenüber der BMT-Gruppe überlegen (72).

Den größten Einfluss auf den Erfolg der THS haben junges Alter und die präoperative Levodoparesponsivität (73). Daher wird mindestens eine dreißigprozentige Reduktion des UPDRS III im Dopa-Test angestrebt.

Rigor, Bradykinese und Tremor gelten als responsiv auf die THS (74, 75). Auch nicht-motorische Symptome können durch die THS beeinflusst werden. Iranzo et al. (2002) bewiesen eine höhere Schlafqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche vermutlich auf eine verminderte nächtliche Mobilität und reduzierte Schlaffragmentierung zurückzuführen ist (76). Ein positiver Effekt der THS auf Blasenfunktion, Hyperhidrosis und orthostatische Blutdruckregulation ist ebenfalls anzunehmen (77–79). Kognitive Funktion und axiale Symptome wie Gangunsicherheit, posturale Instabilität, On-Freezing, Dysarthrie verhalten sich in der Regel nicht responsiv (80, 81).

Die langfristige Wirksamkeit der THS ist bis acht Jahre nach Implantation und teilweise darüber hinaus belegt (74, 82). Allerdings sinkt der Nutzen der THS im Krankheitsverlauf aufgrund zunehmender Medikations- und Stimulations-resistenter Symptome.

Mit dem STN und GPi stehen zwei Zielgebiete zur Wahl (1), in der klinischen Routine wird der STN als Standardzielgebiet bevorzugt. In zwei randomisierten Studien konnte im medikamentösen Off eine signifikant höhere Reduktion des UPDRS III bei Stimulation des STN bis 3 Jahre nach der Operation nachgewiesen werden (83, 84). Das Outcome hinsichtlich der Lebensqualität, der allgemeinen Komplikationsrate und des UPDRS III unterscheidet sich in einer anderen Studie zwischen beiden Gruppen nicht signifikant (85). Durch Stimulation des STN kann die dopaminerge Medikation signifikant stärker gesenkt werden (83, 85). On-Dyskinesien werden durch GPi-Stimulation signifikant stärker supprimiert (83). In kleineren Studien konnte bei GPi-Stimulation ein nachlassender Stimulationseffekt im zeitlichen Verlauf registriert werden. Mussten Patienten reoperiert werden, erfolgte ein Wechsel des Zielgebiets zum STN, durch den einen anhaltender Stimulationseffekt erzielt werden konnte (86, 87).

### **THS-assozierte Komplikationen**

Die THS erfordert einen invasiven Eingriff und daher sind Nutzen und Risiken gegeneinander abzuwägen. Bei der THS werden chirurgische bzw. Hardware-assozierte Komplikationen von den stimulationsbedingten, unerwünschten Wirkungen unterschieden. In erstere Kategorie fallen u. a. intrakranielle Blutungen, Infektionen, Elektrodendislokation, Kabelbruch, defekte Kontakte, Kurzschluss, wodurch gelegentlich die Indikation zur Revisions-Operation gestellt werden muss.

Laut einer Metaanalyse von Jitkriksadakul et al. (2017) beträgt die Inzidenz aller Hardware-assozierten Komplikationen bei THS-Patienten 14,37%. Die Infektionsrate liegt bei 5,84% und stellt damit die häufigste Komplikation dar (88). Symptomatische intrazerebrale Blutungen geschehen in Abhängigkeit vom Operationszentrum in 0,5% – 8,9% der Fälle (67, 89). Die 30-Tages-Mortalität beträgt 0,4% (90).

Stimulationsbedingte Nebenwirkungen sind reversibel und einige können durch Anpassung der Stimulationsparameter beeinflusst werden, z. B. Dysarthrie, Okulomotorikstörungen, Parästhesien und andere Reizeffekte der Capsula interna. Die

Wortflüssigkeit ist reduziert (91). Apathie und Depression treten gehäuft auf und entstehen im Rahmen eines Levodopa-Entzugssyndroms, da postoperativ typischerweise weniger dopaminerge Medikamente eingenommen werden müssen (92). Die Suizidrate ist im Vergleich zu gleichaltrigen IPS-Patienten ohne THS erhöht (93).

### **Lokalanästhesie (LA) versus Intubationsnarkose (ITN)**

In der überwiegenden Anzahl der Eingriffe wird die Operation als Wacheingriff durchgeführt. Das heißt, der Patient wird während der Elektrodenimplantation nur lokal betäubt und systemisch analgosediert. Unter laufender Teststimulation ermöglicht dies die Evaluation der stimulationsbedingten Nebenwirkungen und der Wirkung auf die Zielsymptomatik (94).

Da die Operation in LA allerdings das Absetzen der dopaminergen Medikation erfordert, kann es während der Elektrodenimplantation zu Off-Symptomen kommen. Die Kooperationsfähigkeit des Patienten ist durch die Analgosedierung teilweise eingeschränkt. Darüber hinaus können einige Symptome intraoperativ nicht beurteilt werden. Dazu gehören On-Dyskinesien, Gangstörungen, kognitive Funktionseinschränkungen etc. Die lange Operationsdauer kann mitunter Erschöpfung und starke Rückenschmerzen bereiten. Diese Argumente schmälern den Nutzen der Operation in LA.

Indikationen für eine Operation in ITN stellen persönliche Vorbehalte, orthopädische Vorerkrankungen (Z.n. Bandscheibenprolaps, Gibbus etc.), pulmonale Erkrankungen (obstruktive Schlafapnoe etc.), sowie eine neurologische oder psychiatrische Begleitsymptomatik dar (insbesondere Angststörungen). Vorteil der ITN-Operation ist eine bessere Blutdruckkontrolle, die sich positiv auf das perioperative intrazerebrale Blutungsrisiko auswirkt (46, 67). Auch die Anzahl der Versuche, die Elektroden an der optimalen Stelle zu platzieren, ist in der ITN-Gruppe signifikant niedriger (95). Die Patienten werden zudem von der psychischen Belastung, mit der ein Wacheingriff einhergeht, befreit.

Kleinere Studien, in welchen die beiden genannten Operationsmethoden direkt miteinander verglichen werden, kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich des Outcomes: Yamada et al. (2007) fanden zwischen beiden Gruppen keine

signifikanten Unterschiede bei Betrachtung des UPDRS I bis UPDRS IV (s. Kapitel 2.2.1), der täglichen Levodopaäquivalenzdosis (LED) und der Stimulationparameter (96). Bei Saleh et al. (2015) dauerten die Operationen in ITN signifikant länger. Dies wurde allerdings auf die initiale Unerfahrenheit der Operateure zurückgeführt. Abgesehen davon konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der LED-Reduktion und der Komplikationsrate ermittelt werden (97). In einer weiteren Studie zeigten die ITN-Patienten mehr motorische Residualsymptome und benötigten eine höhere Stimulationsamplitude (98). Bei Chen et al. (2011) traten ein rascherer kognitiver Abbau sowie stärkere Hypersalivation und Dysarthrie in der ITN-Gruppe auf. Die allgemeine Komplikationsrate und UPDRS I bis UPDRS IV differierten nicht signifikant (99). Bei Blasberg et al. (2018) besserte sich die motorische Beeinträchtigung rascher in der LA-Gruppe. Nach einem Jahr glichen sich beide Gruppe allerdings wieder an (100). In einer Metaanalyse zeigten sich leichte Vorteile für die LA-Gruppe, allerdings differieren beide Gruppen bei UPDRS III, LED und Komplikationsrate ebenfalls nicht signifikant (64). Eine weitere Metaanalyse beweist eine signifikant geringere Infektionsrate, selteneres Auftreten von intrazerebralen Blutungen und Elektrodendislokationen in der ITN-Gruppe (95). Es wurden mittlerweile mehrere prospektive Studien zu diesem Thema durchgeführt, bei denen das motorische Outcome zwischen beiden Gruppen keine relevante Differenz zeigt (101–103). Das Follow-up endete in den genannten prospektiven Studien nach drei bis sechs Monaten. Die einzige bisher veröffentlichte Studie, welche die Operationskosten thematisiert, zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (104).

## **1.8 Zielsetzung der Studie**

Für einige Patienten beeinflusst die Aussicht, bei der Operation bei Bewusstsein zu sein, die Auswahl der Anästhesieform signifikant (105). Häufig spielen jedoch eher medizinische Erwägungen bei der Auswahl der Methode den entscheidenden Faktor (s. Kapitel 3.2). Mit dieser Studie sollen Argumente für eine etwaige Modifikation bei der Auswahl der Therapiemodalität zur Versorgung der IPS-Patienten gesammelt werden.

Viele bisherige Studien haben entweder keine Kontrollgruppe (65, 66) oder weisen geringere Fallzahlen auf (96–98, 106, 107). Häufig werden auch andere Zielgebiete, wie z. B. der GPi, in den Studien inkludiert (108). Manchmal werden mehrere THS-Indikationen wie IPS, Dystonie, essenzieller Tremor etc. gemeinsam betrachtet (109). Alle Studien nutzen zudem statistische Tests, die primär zur Entdeckung von Unterschieden ausgelegt sind. Zum Nachweis von Äquivalenz oder Nichtunterlegenheit sind Superioritätsanalysen allerdings nur bedingt geeignet. Diese Problematik wurde auf abstrakter Ebene von Wellek und Blettner (2012) angesprochen: „Nichtsignifikante Unterschiedlichkeit darf nicht mit signifikanter Übereinstimmung der Behandlungsergebnisse verwechselt werden“ (110). Das gelte sowohl für Äquivalenz- als auch Nichtunterlegenheitsstudien. Kurz zusammengefasst formulierten dies bereits Altman et al. (1995): „Absence of evidence is not evidence of absence“ (111). In einem systematischen Review von 88 Studien wird gezeigt, dass 67% der Autoren, die Äquivalenz im Titel oder Abstract angeben, auf der Basis von nichtsignifikanten Superioritätsanalysen fälschlicherweise eine Äquivalenz annehmen (112). Die Zielsetzung der vorliegenden Studie ist es daher, die anhand des UPDRS III ermittelte motorische Beeinträchtigung zwischen beiden Gruppen mittels Noninferioritätsanalyse zu vergleichen. Darüber hinaus werden für die Analyse ausschließlich STN-THS-Patienten betrachtet und eine größere Vergleichsgruppe für die Analyse herangezogen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Herkunft der Patientendaten

Die Studie berücksichtigt Patienten männlichen und weiblichen Geschlechts, die in den Jahren 2007 – 2016 an der Universitätsklinik für stereotaktische Neurochirurgie in Magdeburg operiert wurden. Die Datenerhebung endete circa ein Jahr später mit dem Abschluss des Follow-ups nach zwölf Monaten. Die statistische Auswertung wurde 2018 angefertigt, daher sind aktuellere Jahrgänge nicht in die Studie einbezogen. Die Patientendaten sind sowohl retrospektiv als auch monozentrisch erfasst und pseudonymisiert ausgewertet worden. Die Studie wurde mit Zustimmung der zuständigen Ethikkommission durchgeführt (Aktenzeichen 134/16).

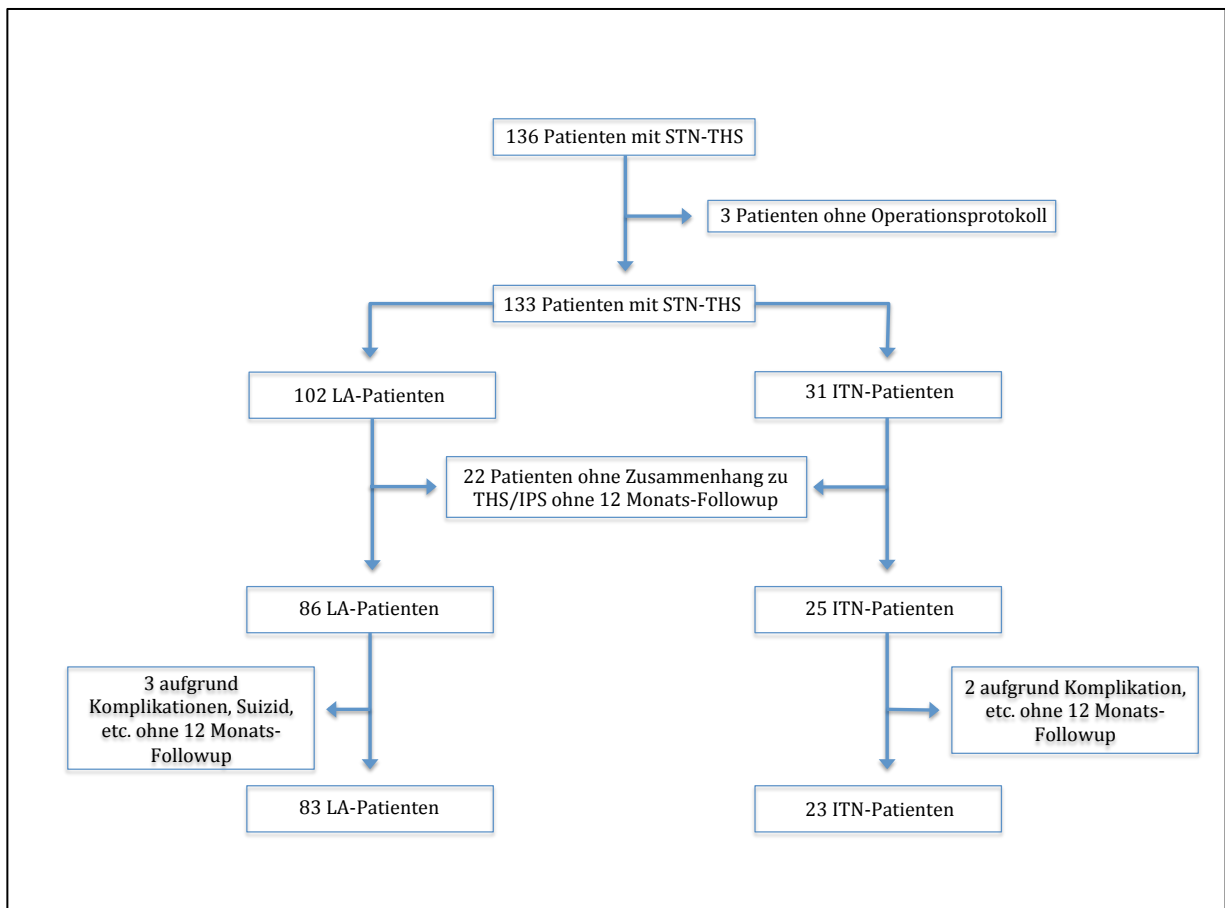
Insgesamt 136 Patienten erhielten Elektroden zur THS im STN. Der präoperative Status wurde bei einem stationären Aufenthalt erhoben. Die anschließende Indikationsstellung zur Operation erfolgte bei klinischer Diagnose eines IPS nach Ausschluss von Kontraindikationen im Rahmen einer interdisziplinären Fallkonferenz. Drei bis sechs Monate und erneut zwölf Monaten postoperativ ( $\pm$  60 Tage) wurde eine Verlaufsuntersuchung durchgeführt.

Zu jedem Patienten wurde ein Prüfbogen angelegt. Die darin eingetragenen Daten stammen aus Untersuchungsbefunden, Operationsberichten und Entlassungsbriefen sowie aus den klinikinternen Krankenhausinformationssystemen. Informationen zur Bildgebung waren im ChiliWeb (CHILI GmbH, Dossenheim/ Heidelberg) hinterlegt. Anhand der Narkoseform während der Elektrodenimplantation wurden die Patienten in LA- und ITN-Gruppe aufgeteilt. In der vorliegenden Studie fanden nur diejenigen Patienten Berücksichtigung, welche am STN operiert wurden und eine Verlaufsuntersuchung nach zwölf Monaten absolvierten. Diese Kriterien erfüllten 106 Personen. Die Einschlussquote beträgt 77,94%. Die Gründe für die Nichtteilnahme an der Verlaufsuntersuchung nach zwölf Monaten sind in Tabelle 1 und Abbildung 2 dargestellt.



Grund für fehlendes Follow-up	Anzahl der Personen
Keine Zuordnung möglich aufgrund fehlender OP-Protokolle	3 Personen
Probleme mit Aufenthaltsstatus	1 Person (ITN-Patient)
Umgezogen, Follow-up in einem anderen Ort, etc.	13 Personen (11 LA- und 2 ITN-Patienten)
Nicht zum Follow-up erschienen trotz weiterer Anbindung an die Klinik	6 Personen (4 LA- und 2 ITN-Patienten)
Tod ohne Zusammenhang zu THS oder IPS	1 Person (ITN-Patient)
Fehlendes Follow-up aufgrund von Komplikationen, Explantation, Komorbiditäten etc.	4 Personen (2 ITN- und 2 LA-Patienten)
Suizid	1 Person (LA-Patient)
Unbekannter Grund	1 Person (LA-Patient)

**Tabelle 1: Gründe für Nichtteilnahme am Zwölf-Monats-Follow-up**



**Abbildung 2: Flowchart zu ausgeschlossenen Patienten**

## **2.2 erhobene Parameter**

Der individuelle Krankheitsverlauf wurde jeweils in einem Prüfbogen erfasst. Die Gliederung erfolgte in folgende Kapitel:

- präoperativer Status
- Operation
- peri- und postoperativer Verlauf

### **2.2.1 präoperativer Status**

Unter dem präoperativen Status sind alle relevanten Basisdaten zu Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer sowie Komorbiditäten und Komplikationen im Krankheitsverlauf aufgeführt. Das Erkrankungsstadium wurde anhand der modifizierten Skala nach Hoehn & Yahr klassifiziert, in welcher Gehfähigkeit und posturale Instabilität besondere Gewichtung zukommt (113).

Eine feinere Abschätzung der Beeinträchtigung durch das IPS bietet der UPDRS. Er ist eine anerkannte Methode zur Erfassung von parkinsonspezifischen Parametern und gliedert sich in vier Teile (114). Teil I untersucht kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung, Teil II Aktivitäten des täglichen Lebens, Teil IV Komplikationen durch dopaminerge Medikation, bspw. Wirkfluktuationen und Dyskinesien. Besonderer Fokus wird in dieser Studie auf Teil III gelegt, da dieser die meisten motorischen Symptome des IPS aufschlüsselt. Teil III wird mittels klinischer Untersuchung erhoben. Er bietet den Vorteil, sowohl mit als auch ohne dopaminerge Medikation durchführbar zu sein, wodurch sich vielfältige Nutzungsmöglichkeiten ergeben: Er dient der Therapiekontrolle und wird auch beim Dopa-Test verwendet. Dabei wird der UPDRS III vor und nach Applikation einer supramaximalen Levodopa-Dosis erhoben. Das Ansprechen auf Levodopa im UPDRS III dient als unterstützender Befund bei der Diagnose des IPS, zur Abgrenzung von atypischen Parkinsonsyndromen und darüber hinaus auch als prädiktiver Faktor für den Erfolg der THS (1). Ausprägungsabstufungen eines jeden Items werden dabei in einer Punktzahl ausgedrückt, wobei auch hier höhere

Werte einen schwerwiegenderen Verlauf indizieren. Die Ausprägung des IPS kann dadurch quantifiziert und verglichen werden.

Zur Einschätzung des parkinsonspezifischen täglichen Medikamentenbedarfs wird die LED herangezogen. Die Potenz eines Parkinson-Medikaments in Relation zum Standardpräparat Levodopa/Decarboxylasehemmer kann anhand eines Umrechnungsfaktors ermittelt werden (115–117). An dieser Stelle muss darauf hingewiesen werden, dass es aktuellere Studien hinsichtlich der Umrechnungsfaktoren gibt (118). Zwecks Vergleichbarkeit wurden die Umrechnungsfaktoren allerdings nicht angepasst.

Im Rahmen der THS-Evaluation wird für jeden Patienten ein neuropsychologisches Befundprofil erstellt. Dies dient einerseits der Ermittlung von eventuellen Kontraindikationen für die THS und andererseits der Aufdeckung von Alterationen bestimmter psychischer und kognitiver Domänen im Verlauf. Folgende Tests wurden dabei durchgeführt: Beim Beck-Depressions-Inventar II (BDI) handelt es sich um einen Fragebogen, der 21 Elemente der Depression, wie z. B. Antriebslosigkeit, gedrückte Stimmung, Wertlosigkeit, Suizidgedanken etc. und deren Ausprägungsgrad auf einer vierstufigen Likert-Skala erfasst. Bei maximaler Ausprägung werden 63 Punkte erreicht. Bei Werten zwischen 0 – 12 kann liegt keine, bei Werten zwischen 13 – 19 eine leichte, bei Werten zwischen 20 – 28 eine mittelschwere, bei Werten > 28 eine schwere depressive Symptomatik vor. Mittels BDI kann die Ausprägung einer depressiven Episode im Verlauf dargestellt werden (119, 120). Der BDI eignet sich nicht als alleiniges Instrument zur Diagnosestellung, jedoch ergibt ein Punktwert >18 Punkte einen starken Hinweis auf eine vorliegende Depression (121).

Die Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) ist ein Instrument zur Quantifizierung der Ausprägung demenzieller Symptome und betrachtet kognitive Fähigkeiten in fünf verschiedenen Kategorien: Dazu gehören Aufmerksamkeit, Konzentration, Konstruktion, Kombinatorik und Gedächtnis. Es kann eine max. Punktzahl von 144 erreicht werden. Werte <124 Punkte weisen auf eine Parkinson-Demenz hin (122).

Dubois et al. (2000) entwickelten die FAB (123). Sie eignet sich dazu, bei Verdacht auf Erkrankungen mit Frontalhirndysfunktion (z. B. vaskuläre Demenzen, Parkinson-Syndrome, frontotemporale Demenz etc.), die Frontalhirnfunktion zu ermitteln. Es

werden Konzeptualisierung, lexikalische Flüssigkeit, motorische Sequenz, Interferenzabwehr, inhibitorische Kontrolle und Umweltabhängigkeit untersucht. In jeder Kategorie können max. drei Punkte erzielt werden. Werte auf der FAB-Skala <11,5 Punkte weisen auf eine Parkinson-Demenz hin (124).

## **2.2.2 Operation**

Im Kapitel „Operation“ finden sich Informationen u. a. zu Anästhesieform, Operationsdauer und den verwendeten Medikamenten. Darüber hinaus wurde gegebenenfalls aufgeschlüsselt, aufgrund welcher Indikation die Entscheidung zur Intubationsnarkose fiel.

## **2.2.3 peri- und postoperativer Verlauf**

In diesem Abschnitt sind Daten zum zeitlichen Abstand zwischen Implantation des Impulsgebers und der Initiierung der THS, zur Hospitalisierungszeit und zu Komplikationen einsehbar. Es werden chirurgische/Hardware-assoziierte, psychiatrische und anästhesiologische Komplikationen unterschieden. Das verwendete System zur THS und der Implantationsort des Impulsgebers wurden ebenfalls vermerkt. Bei den Verlaufsuntersuchungen drei bzw. zwölf Monate postoperativ wurde erneut gezielt nach Komplikationen im Krankheitsverlauf gesucht und die aktuelle LED, der UPDRS, Komorbiditäten und das neuropsychologische Befundprofil ermittelt. Der UPDRS III kann nach der Operation in vier verschiedenen Modi ermittelt werden:

- Medikation Off/Stimulation Off: weder Medikamente noch Stimulation
- Medikation Off/Stimulation On: Stimulation ohne Medikamente
- Medikation On/Stimulation On: sowohl Medikamente als auch Stimulation
- Medikation On/Stimulation Off: Medikamente ohne Stimulation

Darüber hinaus wurden etwaige Anpassungen der Stimulationsparameter (Amplitude, Frequenz und Impulsbreite) vermerkt.

## 2.3 Statistische Methodik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit IBM SPSS Statistics Version 23. Als primäre Zielvariable wurde die absolute Differenz aus den UPDRS III-Werten zwischen prä- (Med-ON) und zwölf Monate postoperativ festgelegt (Med-ON/Stim-ON). Diese Variable wurde mittels Noninferioritätsanalyse nach dem Konfidenzintervall-Inklusionsprinzip geprüft, s. Abbildung 3 (110). Falls das Ergebnis noninferior war, wurde danach auf Superiorität getestet.

Eine Studie von Schrag et al. (2006) wird zur Definition des Noninferioritätsbereichs herangezogen. Darin wurde anhand des UPDRS III untersucht, inwieweit eine klinisch objektivierbare Reduktion der motorischen Beeinträchtigung dem subjektiven Empfinden des Patienten entspricht. Es konnte gezeigt werden, dass eine durchschnittliche Reduktion des UPDRS III um 5,0 Punkte einer subjektiven Änderung der motorischen Fähigkeiten von nicht vorhandener bis minimaler Ausprägung entspricht (125). Dementsprechend wird in dieser Studie eine Abweichung des UPDRS III um +5,0 Punkte als untere Grenze des Noninferioritätsbereichs definiert (Cave: Anstieg des UPDRS III bedeutet Verschlechterung der Symptomatik). Sekundäre Zielvariablen werden mittels Superioritätsanalyse geprüft und beinhalten u. a. die Reduktion der LED, Komplikationsrate, neurokognitive Parameter etc.

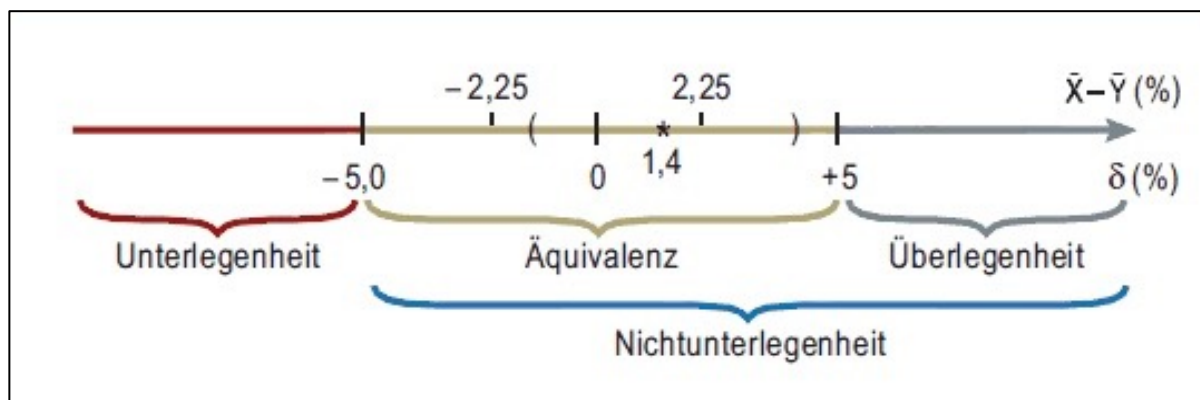


Abbildung 3: Schema zur Interpretation des Konfidenzintervallinklusionsprinzips (110).

In diesem Beispiel gibt das Sternchen die beobachtete Mittelwertsdifferenz zwischen zwei Stichproben an. Die Markierungen bei +5 und -5 geben das vorher festgelegte Äquivalenzintervall an. Der Noninferioritätsbereich wäre von -5 bis  $+\infty$  definiert. Die Noninferiorität kann angenommen werden, wenn sich die Mittelwertsdifferenz plus die untere Konfidenzgrenze in diesem Bereich befinden.

Deskriptive Daten wurden mit absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Ordinale Parameter wurden als Median, kardinale Parameter als Durchschnitt angegeben. Alle kardinal skalierten Parameter sind sowohl mit graphischen als auch rechnerischen Verfahren auf parametrische Verteilung geprüft worden. In erstere Kategorie fallen Histogramme und P-P-Plots, zu letzterer zählen der Kolmogorov-Smirnov- und der Shapiro-Wilk-Test. Zum Test auf Homoskedastizität wurde der Levene-Test benutzt.

Statistische Gruppenvergleiche mit parametrischer Verteilung wurden mit dem T-Test für unverbundene Stichproben oder mittels gepaartem T-Test bei verbundenen Stichproben vorgenommen. Bei Ordinalskalierung oder nicht-parametrischer Verteilung wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Der Gruppenvergleich unter nominal skalierten Variablen erfolgte mit dem  $\chi^2$ -Test oder dem exakten Test nach Fisher, falls die erwartete Häufigkeit  $<5$  betrug. Als Maß für die Effektstärke wird die Odds Ratio bei kategorialen Daten und bei allen anderen Daten der Koeffizient Pearson's r ( $r > 0,1$  entspricht kleinem,  $r > 0,3$  entspricht mittlerem und  $r > 0,5$  entspricht großem Effekt) verwendet (126). In Einzelfällen wurde eine Spearman-Korrelationsanalyse durchgeführt. Als statistisches Signifikanzniveau wurde  $p \leq 0,05$  festgelegt. Die graphischen Darstellungen wurden mit Microsoft Excel und Powerpoint für Mac 11 Version 14.7.7 erstellt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Baseline-Charakteristika

Die epidemiologischen und klinischen Charakteristika zeigen eine überwiegende Vergleichbarkeit der beiden Untersuchungsgruppen. 31 Frauen und 52 Männer befinden sich in der LA-Gruppe. Der Frauenanteil beträgt somit 37,3%, der Männeranteil 62,7%. Die Erkrankungsdauer liegt bei 11,54 Jahren.

In der 23-köpfigen ITN-Gruppe beträgt der Frauenanteil 26,1% und der Männeranteil 73,9%. Die Erkrankungsdauer liegt bei 12,35 Jahren. Im Off-Stadium beträgt das mediane Hoehn & Yahr-Stadium in beiden Gruppen 2,5,  $U=734,50$ ,  $p=0,524$ ,  $r=-0,07$ . Die Dopa-Responsivität liegt in beiden Gruppen bei ca. 50% und unterscheidet sich nicht signifikant. Die Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren, orthopädischen Vorerkrankungen, Demenz und Depression ergibt zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied.

Die Ausnahmen werden im Folgenden dargestellt: In der ITN-Gruppe besteht mit 64,13 Jahren ein mäßig, aber signifikant höheres Durchschnittsalter als in der Gruppe LA mit 60,08 Jahren,  $t(104)=-2,31$ ,  $p=0,023$ ,  $r=0,22$ . Des Weiteren liegt der Anteil der Patienten mit pulmonaler Vorerkrankung und Angststörung in der ITN-Gruppe signifikant höher,  $\chi^2(1)=5,21$ ,  $p=0,037$  bzw.  $\chi^2(1)=10,22$ ,  $p=0,008$ . Basierend auf der Odds Ratio, hat ein Patient aus der ITN-Gruppe eine 4,33-fach (95% KI=1,13 bis 16,67) bzw. 16-fach (95% KI=1,78 bis 166,67) höhere Wahrscheinlichkeit, an einer vorbestehenden pulmonalen Erkrankung bzw. Angststörung zu leiden. Weitere Baseline-Informationen sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Item (Einheit)	LA	ITN	p-Wert
<b>Männer</b> (no.)	52 (62,7%)	17 (73,9%)	0,316
<b>Frauen</b> (no.)	31 (37,3%)	6 (26,1%)	0,316
<b>Alter</b> (Jahre)	60,08 ± 7,2	64,13 ± 8,3	<b>0,023</b>
<b>Erkrankungsdauer</b> (Jahre)	11,54 ± 5,3	12,35 ± 5,2	0,417
<b>Hoehn &amp; Yahr-Stadium</b>	2,5 (Median)	2,5 (Median)	0,524
Stadium 1,0 (no.)	0 (0%)	0 (0%)	
Stadium 1,5 (no.)	2 (2,7%)	0 (0%)	
Stadium 2,0 (no.)	14 (19,2%)	4 (18,2%)	
Stadium 2,5 (no.)	31 (42,5%)	9 (40,9%)	
Stadium 3 (no.)	20 (27,4%)	6 (27,3%)	
Stadium 4 (no.)	4 (5,5%)	2 (9,1%)	
Stadium 5 (no.)	2 (2,7%)	1 (4,5%)	
<b>Arterieller Hypertonus</b> (no.)	38 (45,8%)	10 (43,5%)	0,844
<b>Diabetes mellitus</b> (no.)	11 (13,3%)	3 (13,0%)	1,000
<b>Koronare Herzkrankheit</b> (no.)	9 (10,8%)	2 (8,7%)	1,000
<b>Raucher</b> (no.)	16 (20,0%)	5 (22,7%)	0,771
<b>Pack Years</b> (Jahre)	3,6 ± 10,4	3,2 ± 7,7	0,689
<b>mit pulmonaler Vorerkrankung</b> (no.)	5 (6,0%)	5 (21,3%)	<b>0,037</b>
<b>mit orthopädischer Vorerkrankung</b> (no.)	40 (48,2%)	14 (60,9%)	0,282
<b>Depression</b> (no.)	16 (19,3%)	3 (13,0%)	0,759
<b>Demenz</b> (no.)	0 (0%)	1 (4,3%)	0,219
<b>Angststörung</b> (no.)	1 (1,2%)	4 (17,4%)	<b>0,008</b>
<b>Responsivität im Dopa-Test</b> (%)	51,62 ± 19,63	47,65 ± 16,33	0,437
<b>LED</b> (mg)	939,83 ± 465,61	1153,13 ± 523,96	0,057

Tabelle 2: Baseline-Charakteristika

### 3.2 Operation

Die häufigsten Indikationen für eine THS-Operation in ITN stellen orthopädische Vorerkrankungen und Angststörungen mit jeweils 26,1% dar. Mit abnehmender Häufigkeit folgen neurologische Begleitsymptomatik (21,7%) und pulmonale Vorerkrankungen (17,4%). In je einem Fall (4,3%) fiel die Entscheidung zugunsten der



ITN aufgrund einer perioperativen hypertensiven Entgleisung und einer vorbekannten mehrfachen Awareness (s. Abbildung 4).

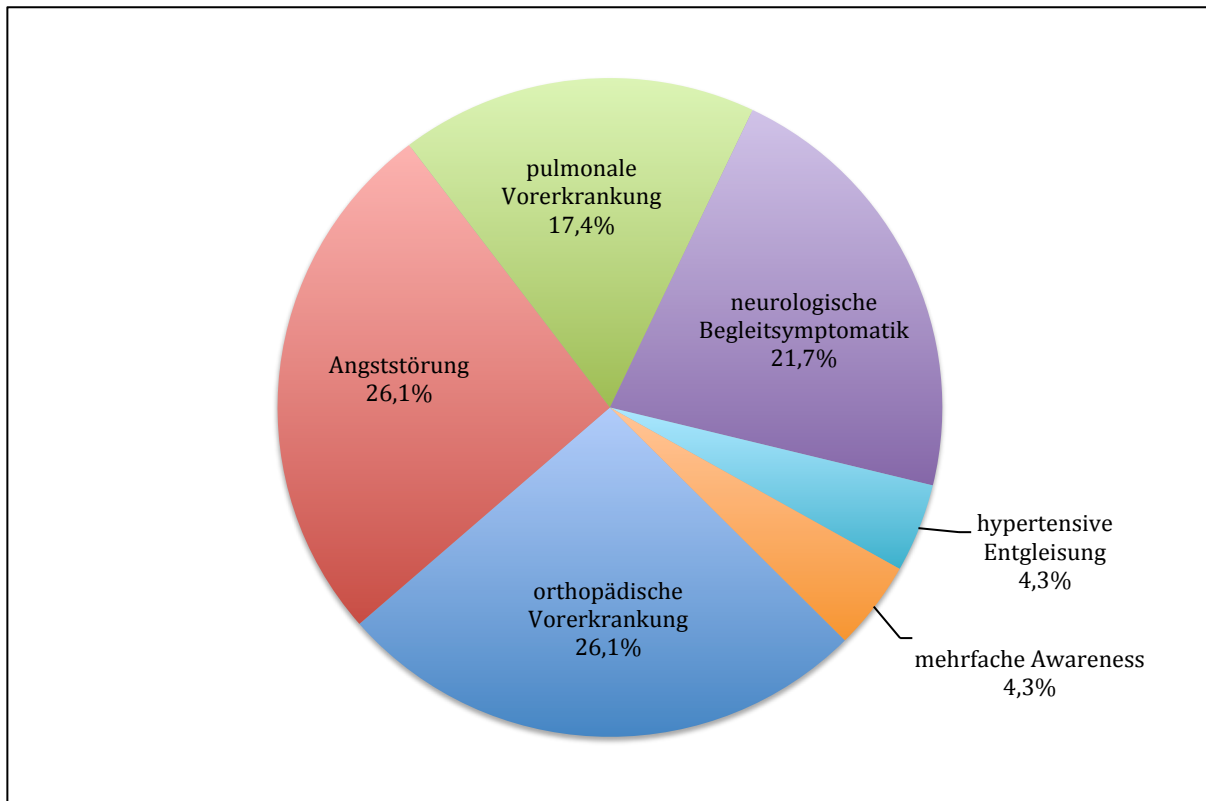


Abbildung 4: Indikationen zur Intubationsnarkose

In der ITN-Gruppe wurde die Anästhesie standardmäßig bei allen 23 Patienten (100%) mit Propofol und Remifentanyl durchgeführt. In einem Fall (4,3%) wurde bei einem nachbeatmeten im Verlauf zusätzlich Thiopental verwendet. Sufentanyl und Piritramid kamen in 8,7% bzw. 21,7% zur Anwendung. Als Myotonolytikum wurden Rocuronium (47,6%), Cisatracurium (38,1%), Mivacurium (9,5%) und Vecuronium (4,8%) verabreicht.

97,2% der implantierten Systeme sind von Medtronic produziert. Die hier benutzten Modelle sind in absteigender Häufigkeit Activa PC (68,9%), Activa RC (17,0%) und Kinetra (12,3%). In 2,8% wurden die Modelle Libra und Infinity von St. Jude Medical benutzt. Je nach Hersteller wurde als permanente Elektrode entweder Typ 3389 (Medtronic) oder SJM bzw. SJM short (St. Jude Medical) verwendet. In der Gruppe LA befindet sich die Generatortasche in 81,9% der Fälle rechts subklavikulär, in 7,2% links

subklavikulär, in 9,6% rechts abdominal und in 1,2% links abdominal. In der Gruppe ITN ist die Verteilung wie folgt: rechts subklavikulär 87,0%, links subklavikulär in 8,7% und links abdominal in 4,3%.

Die durchschnittliche Operationszeit in der Gruppe ITN ist etwas kürzer als in der Gruppe LA ( $M=432$  Minuten bzw.  $M=457$  Minuten). Diese Differenz ist allerdings statistisch nicht signifikant und weist ein geringes Effektmaß auf  $t(100)=1,63$ ,  $p=0,107$ ,  $r=0,16$ . Die Anästhesiezeit hingegen hat in beiden Gruppen annähernd die gleiche Dauer ( $M=493$  bei LA- bzw.  $M=489$  Minuten bei ITN-Patienten),  $U=873,50$ ,  $p=0,590$ ,  $r=-0,05$ . Die Intubationszeit ist in der Gruppe LA deutlich kürzer als in der Gruppe ITN ( $M=108$  bzw.  $M=520$  Minuten),  $U=0,00$ ,  $p=0,000$ ,  $r=-0,71$ .

Die durchschnittliche Dauer des gesamten stationären Aufenthaltes bemisst in der LA-Gruppe 11,37 Tage und in der ITN-Gruppe 10,61 Tage,  $U=953,50$ ,  $p=0,994$ ,  $r=0,00$ . Im Durchschnitt beträgt die Zeitspanne zwischen Operation und Initiierung der kontinuierlichen Stimulation 3,62 bzw. 3,00 Tage (LA- bzw. ITN-Gruppe),  $U=873,50$ ,  $p=0,772$ ,  $r=-0,03$ .

### **3.3 Klinisches Outcome**

#### **3.3.1 Motorisches Assessment**

Bei der Betrachtung des UPDRS III nach drei Monaten zeigt sich in der LA-Gruppe ein durchschnittlicher Anstieg um 0,74 Punkte (95% KI=-1,57 bis 3,05), wohingegen der UPDRS III in der ITN-Gruppe um 2,50 Punkte (95% KI=-5,46 bis 0,46) abfällt (s. Abbildung 5). Gemäß der Definition der Nichtunterlegenheitsgrenze wird hier  $0,74+5,0=5,74$  Punkte festgelegt. Da in der Gruppe ITN sowohl die durchschnittliche Reduktion des UPDRS III ( $M=-2,50$  Punkte) als auch die obere Konfidenzgrenze (0,46 Punkte) unterhalb dieses Bereichs liegen, kann die Nichtunterlegenheit als statistisch signifikant gesichert gelten.

Bei der Betrachtung des UPDRS III nach zwölf Monaten (s. Abbildung 5) zeigt sich in der LA-Gruppe eine durchschnittliche Reduktion des UPDRS III um -0,33 Punkte (95% KI=-2,38 bis 1,72) und in der ITN-Gruppe um -2,58 Punkte (95% KI=-5,64 bis 0,48). Als Nichtunterlegenheitsgrenze wird hier  $-0,33+5,0=4,67$  Punkte festgelegt. Da sowohl die durchschnittliche Reduktion des UPDRS III ( $M=-2,58$  Punkte) als auch die obere Konfidenzgrenze (0,48 Punkte) der Gruppe ITN unterhalb dieses Bereichs liegen, kann die Nichtunterlegenheit als statistisch signifikant gesichert gelten.

Wird hingegen auf Überlegenheit getestet, zeigt sich weder nach drei noch nach zwölf Monaten ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (s. Tabelle 3),  $t(68)=1,60$ ,  $p=0,115$ ,  $r=0,19$  bzw.  $t(62)=1,23$ ,  $p=0,224$ ,  $r=0,15$ .

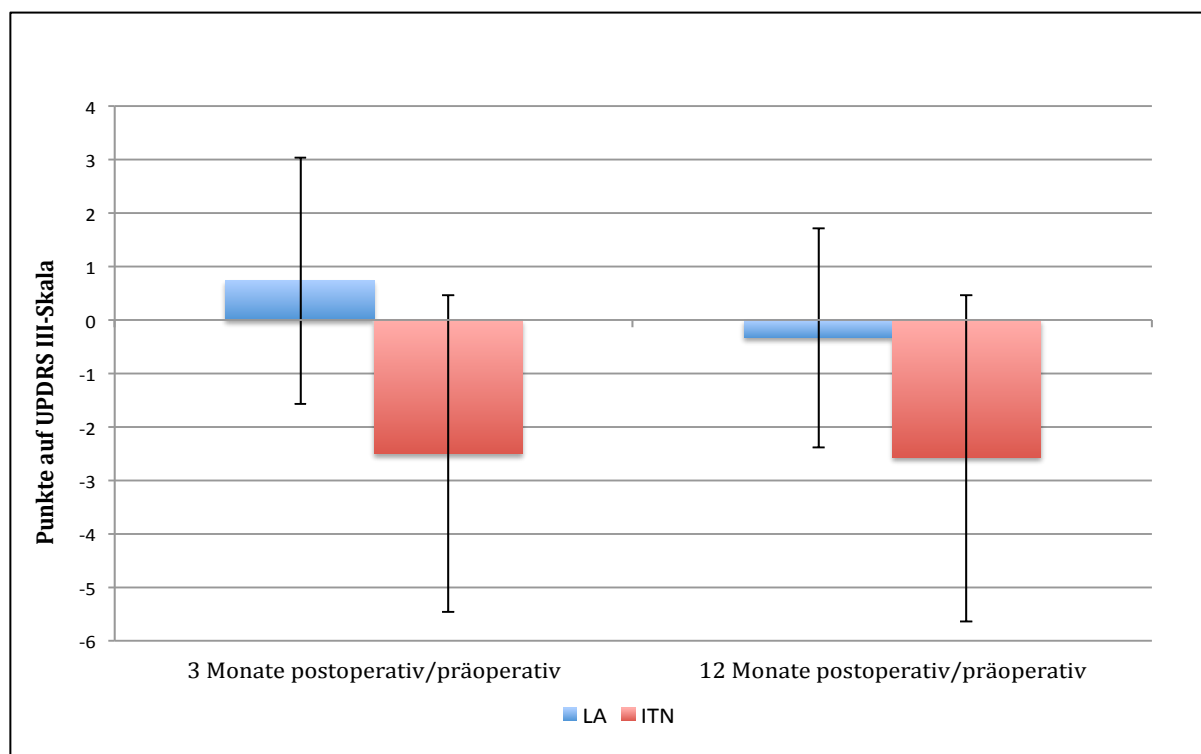


Abbildung 5: Mittlere Änderung des UPDRS III im Vergleich zur Baseline-Untersuchung

Whisker entsprechen dem 95%-Konfidenzintervall

Die prozentuale Tageszeit im Off-Zustand sinkt nach drei Monaten in der Gruppe LA von 33,36% um 30,19 Prozentpunkte und in der Gruppe ITN von 35,00% um 16,50 Prozentpunkte (s. Tabelle 3). Dieser Unterschied war nicht signifikant, obwohl der zugehörige r-Wert eine geringe Effektstärke repräsentiert,  $U=94,50$ ,  $p=0,208$ ,  $r=-0,21$ . Nach zwölf Monaten gleichen sich die beiden Differenzen an ( $M=27,20$  Prozentpunkte in

der LA-Gruppe und  $M=31,11$  Prozentpunkte in der ITN- Gruppe),  $U=105,50$ ,  $p=0,783$ ,  $r=-0,05$ .

Item (Einheit)	Differenz zwischen Baseline und Drei-Monats-Follow-up				Differenz zwischen Baseline und Zwölf-Monats-Follow-up			
	LA	ITN	Differenz der Durchschnitte (95% KI)	p- Wert	LA	ITN	Differenz der Durchschnitte (95% KI)	p- Wert
UPDRS-III	0,74±8,13	-2,50±6,32	3,24 (-0,81 bis 7,29)	0,115	-0,33±6,82	-2,58±6,34	2,25 (-1,41 bis 5,90)	0,224
Off-Zeit (%)	-30,19±23,89	-16,50±35,83	-13,69	0,208	-27,20±30,82	-31,11±14,74	3,91	0,783
LED (mg)	-704,58±466,17	-706,84±679,42	2,26 (-244,11 bis 248,62)	0,986	-602,79±494,39	-616,84± 652,53	14,05 (-238,23 bis 266,33)	0,912
BDI	-3,09±7,15	-0,16±5,99	-2,93 (-6,65 bis 0,80)	0,121	1,34±9,17	0,40±6,25	0,94	0,488
MDRS	-0,63±4,61	-1,71±4,01	1,08	0,185	-0,93±5,14	-1,91±6,79	0,98	0,813
FAB	-0,44±1,69	-0,86±2,57	0,42 (-0,79 bis 1,63)	0,481	-0,25±1,90	-1,43±2,56	1,18	0,035

**Tabelle 3: Differenz von ausgewählten Parametern zwischen Baseline und Drei- bzw. Zwölf-Monats-Follow-up mit der daraus abgeleiteten Differenz der Mittelwerte**

Bei parametrischer Verteilung wird zusätzlich das 95%-Konfidenzintervall angegeben. Die Werte für den UPDRS III beziehen sich zur Baseline-Untersuchung auf den Zustand Med-On und postoperativ auf den Zustand Med-On/Stim-On. Durchschnittswerte zu jedem Untersuchungszeitpunkt finden sich im Anhang.

### 3.3.2 Medikation und Stimulationsparameter

Drei Monate postoperativ lässt sich in beiden Gruppen eine signifikante Reduktion der LED um durchschnittlich 74% bzw. 61% beobachten. In der LA-Gruppe sinkt die LED von durchschnittlich 939,83 mg auf 242,65 mg,  $T=16,00$ ,  $p=0,000$ ,  $r=-0,60$ . In der Gruppe ITN sinkt die LED von durchschnittlich 1153,13 mg auf 447,54 mg,  $T=12,00$ ,  $p=0,000$ ,  $r=-0,56$  (s. Abbildung 6). Bei Betrachtung der mittleren Differenz der LED-Reduktion zwischen beiden Gruppen ( $M=-704,58$  mg bzw.  $M=-706,84$  mg), findet sich nur eine minimale Differenz von 2,26 mg (95% KI=-244,1 bis 248,6),  $t(102)=0,02$ ,  $p=0,986$ ,  $r=0,00$ , s. Tabelle 3 und Abbildung 7.

Auch nach zwölf Monaten bietet sich ein ähnliches Bild: Die LED fällt in beiden Gruppen signifikant um 64% vom o. g. Ausgangswert auf 337,04 mg,  $T=122,50$ ,  $p=0,000$ ,  $r=-0,56$  (LA-Gruppe) bzw. um 54% auf 527,10 mg,  $T=15,00$ ,  $p=0,000$ ,  $r=-0,55$  (ITN-Gruppe). Die mittlere Differenz der LED-Reduktion liegt in der LA-Gruppe bei -602,79 mg und in der Gruppe ITN bei -616,84 mg. Das ergibt zwischen beiden Gruppen eine mittlere Differenz von 14,05 mg (95% KI=-238,2 bis 266,33),  $t(103)=0,11$ ,  $p=0,912$ ,  $r=0,01$ , s. Tabelle 3 und Abbildung 7.

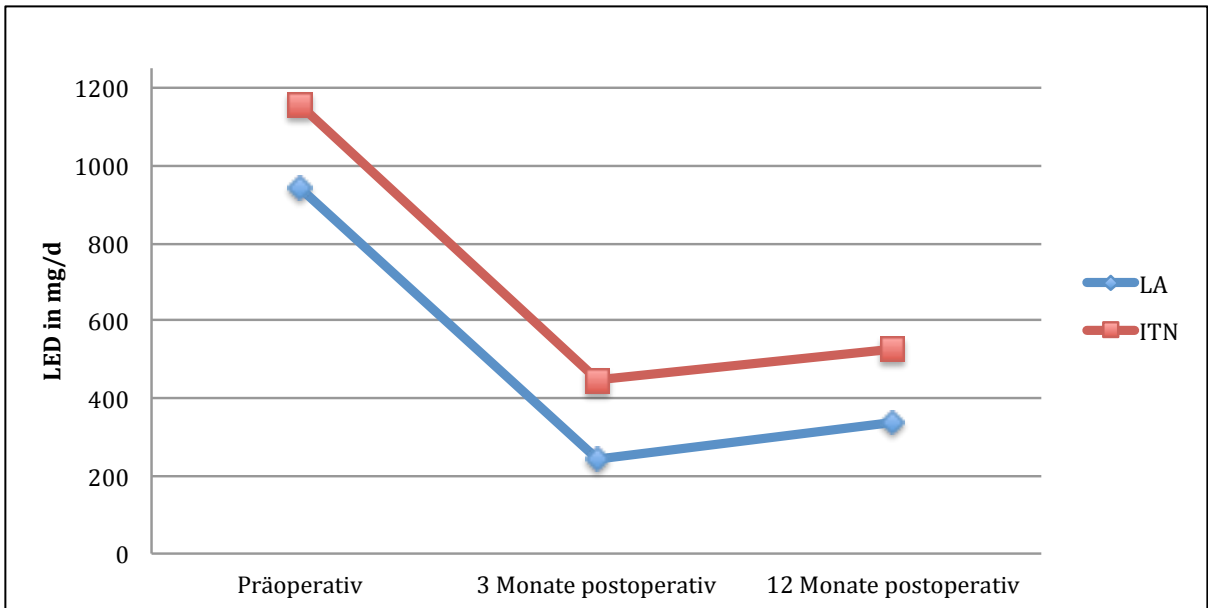


Abbildung 6: Durchschnittliche LED im Verlauf

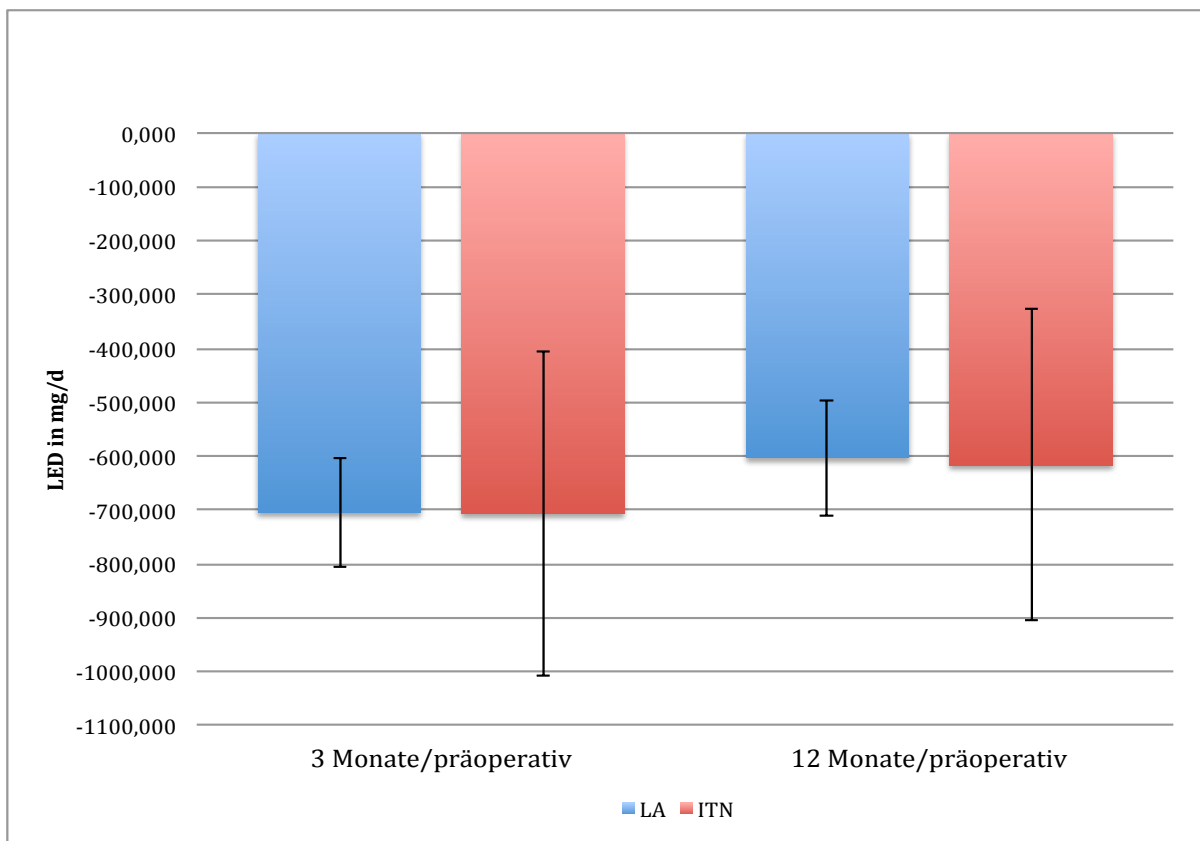


Abbildung 7: Mittlere Änderung der LED im Vergleich zum Ausgangswert

Whisker entsprechen dem 95%-Konfidenzintervall

Bei der Einstellung der Stimulationsparameter findet sich drei Monate postoperativ in der Gruppe LA auf Seiten der rechten Elektrode eine signifikant höhere Amplitude

(mittlere Differenz von 0,44 V, 95% KI=0,12 bis 0,75),  $t(66,94)=2,75$ ,  $p=0,008$ ,  $r=0,32$ . Diese mittlere Differenz steigt nach zwölf Monaten sogar noch weiter an auf 0,50 V (95% KI=0,16 bis 0,83),  $t(53,51)=2,95$ ,  $p=0,005$ ,  $r=0,37$ . Alle weiteren untersuchten Parameter zeigten keinen signifikanten Unterschied (s. Tabelle 4). Die Programmeinstellung „interleaved“ kam während der ersten Verlaufsuntersuchung bei keinem und während der zweiten nur bei zwei Patienten zur Anwendung.

Item (Einheit)	3 Monate			12 Monate		
	LA	ITN	p-Wert	LA	ITN	p-Wert
Amplitude rechts (V)	2,96 ± 1,0	2,53 ± 0,5	0,008	3,18 ± 1,0	2,69 ± 0,6	0,005
Amplitude links (V)	2,92 ± 0,9	2,73 ± 0,5	0,176	3,12 ± 0,9	2,97 ± 0,8	0,473
Frequenz rechts (Hz)	137,56 ± 28,0	135,22 ± 15,9	0,964	134,94 ± 29,6	128,70 ± 7,4	0,204
Frequenz links (Hz)	137,56 ± 28,0	135,22 ± 15,9	0,964	134,46 ± 29,9	128,70 ± 7,4	0,288
Impulsbreite rechts (µs)	62,65 ± 8,5	63,91 ± 10,3	0,649	64,76 ± 11,0	69,57 ± 18,2	0,271
Impulsbreite links (µs)	63,77 ± 11,0	66,52 ± 12,7	0,261	64,64 ± 11,1	67,83 ± 13,5	0,270

Tabelle 4: Stimulationsparameter von beiden Gruppen zum Drei- und Zwölf-Monats-Follow-up

### 3.3.3 Neuropsychologie

Die Differenz des Depressionslevels zwischen Baseline und drei Monaten postoperativ zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen der LA-Gruppe ( $M=-3,09$ ) und der ITN-Gruppe ( $M=-0,16$ ),  $t(63)=-1,57$ ,  $p=0,121$ ,  $r=0,19$ . Die Differenz des Depressionslevels nach zwölf Monaten weist zwischen beiden Gruppen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied auf ( $M=1,34$  bei LA- bzw.  $M=0,40$  bei ITN-Gruppe),  $U=419,50$ ,  $p=0,488$ ,  $r=-0,08$  (s. Tabelle 3 und Abbildung 8).

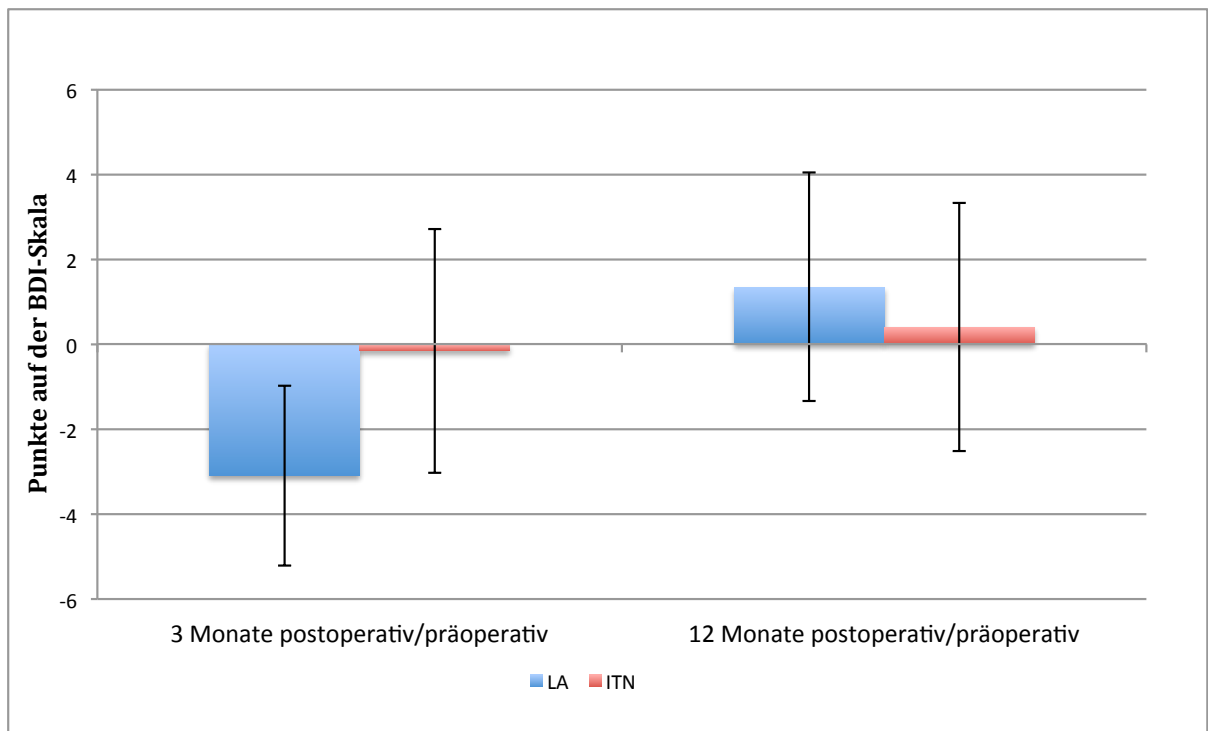


Abbildung 8: Mittlere Änderung des BDI im Vergleich zum Ausgangswert

Whisker entsprechen dem 95%-Konfidenzintervall

Der Anteil der Patienten mit Depression steigt im Verlauf eines Jahres in beiden Gruppen an. Eine signifikante Differenz zwischen beiden Gruppen besteht weder nach drei noch nach zwölf Monaten,  $\chi^2(1)=0,00$ ,  $p=1,000$ ;  $\chi^2(1)=0,00$ ,  $p=1,000$  (s. Abbildung 9).

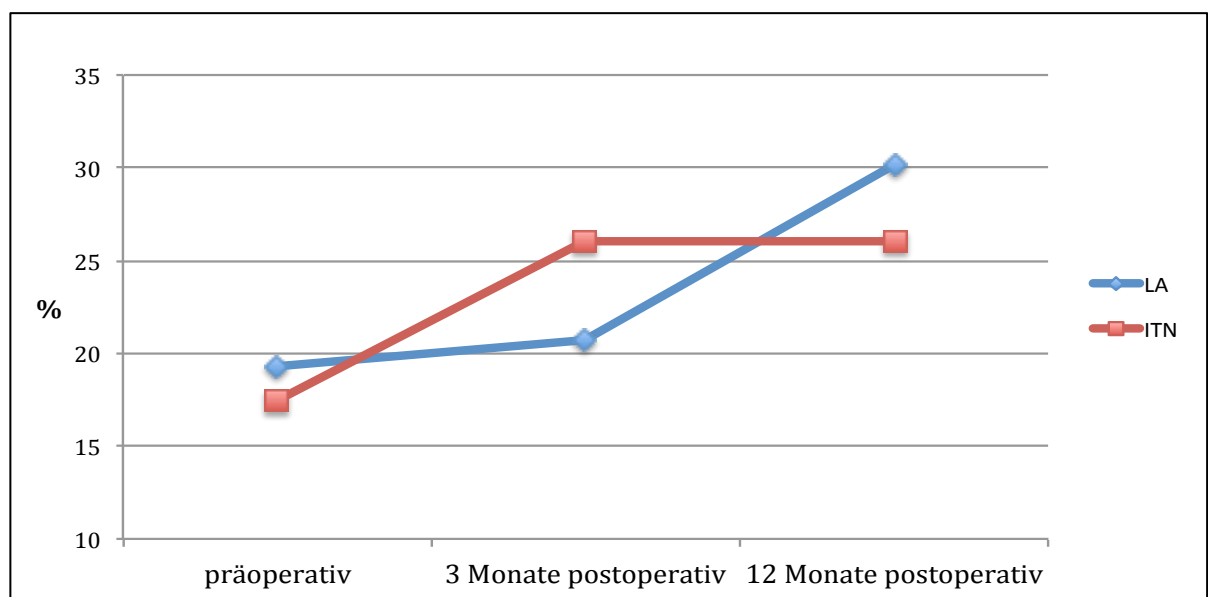


Abbildung 9: Anteil der Patienten mit Depression

Die mittlere Differenz des MDRS-Levels ergibt weder nach drei noch nach zwölf Monaten einen signifikanten Unterschied zwischen LA-Gruppe ( $M=-0,63$  bzw.  $M=-0,93$ ) und ITN-Gruppe ( $M=-1,71$ , bzw.  $M=-1,91$ ),  $U=674,00$ ,  $p=0,185$ ,  $r=0,13$  bzw.  $U=851,00$ ,  $p=0,813$ ,  $r=-0,02$  (s. Tabelle 3 und Abbildung 10).

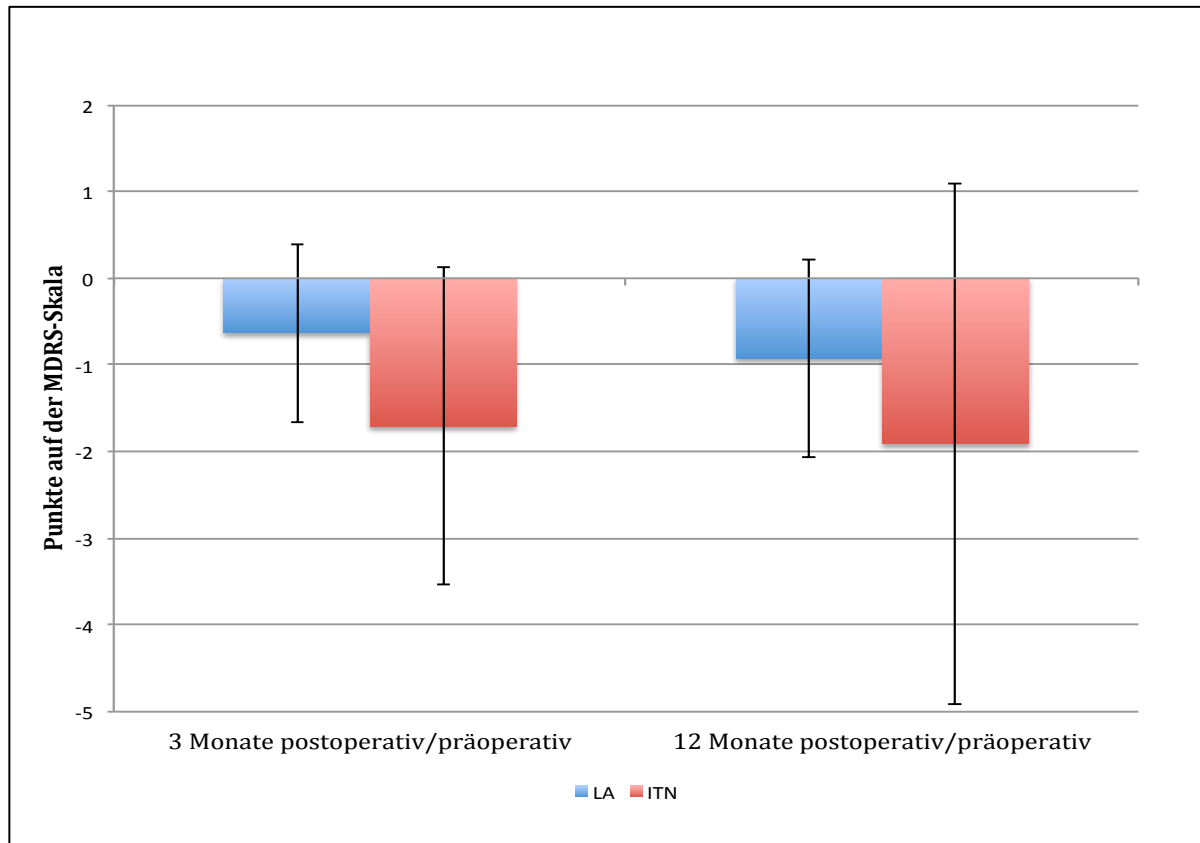


Abbildung 10: mittlere Änderung des MDRS im Vergleich zum Ausgangswert

Whisker entsprechen dem 95%-Konfidenzintervall

Auch die anhand des FAB-Scores ermittelte Änderung der Frontalhirnfunktion zeigt nach drei Monaten keinen signifikanten Unterschied zwischen LA-Gruppe ( $M=-0,44$ ) und ITN-Gruppe ( $M=-0,86$ ),  $t(27,82)=0,72$ ,  $p=0,481$ ,  $r=0,13$ . Nach zwölf Monaten kann allerdings ein signifikant stärkerer Abfall von Exekutivfunktionen in der ITN-Gruppe ( $M=-1,43$ ) gegenüber der LA-Gruppe ( $M=-0,25$ ) beobachtet werden,  $U=514,00$ ,  $p=0,035$ ,  $r=-0,23$  (s. Tabelle 3 und Abbildung 11). Insbesondere das Item „inhibitorische Kontrolle“ ist in der Gruppe ITN zum Follow-up nach einem Jahr alteriert. Im Median hat die Gruppe LA 3/3 Punkten, wohingegen die Gruppe ITN im Median nur 2/3 Punkten auf dieser FAB-Subskala aufweist,  $U=527,50$ ,  $p=0,004$ ,  $r=0,30$ .



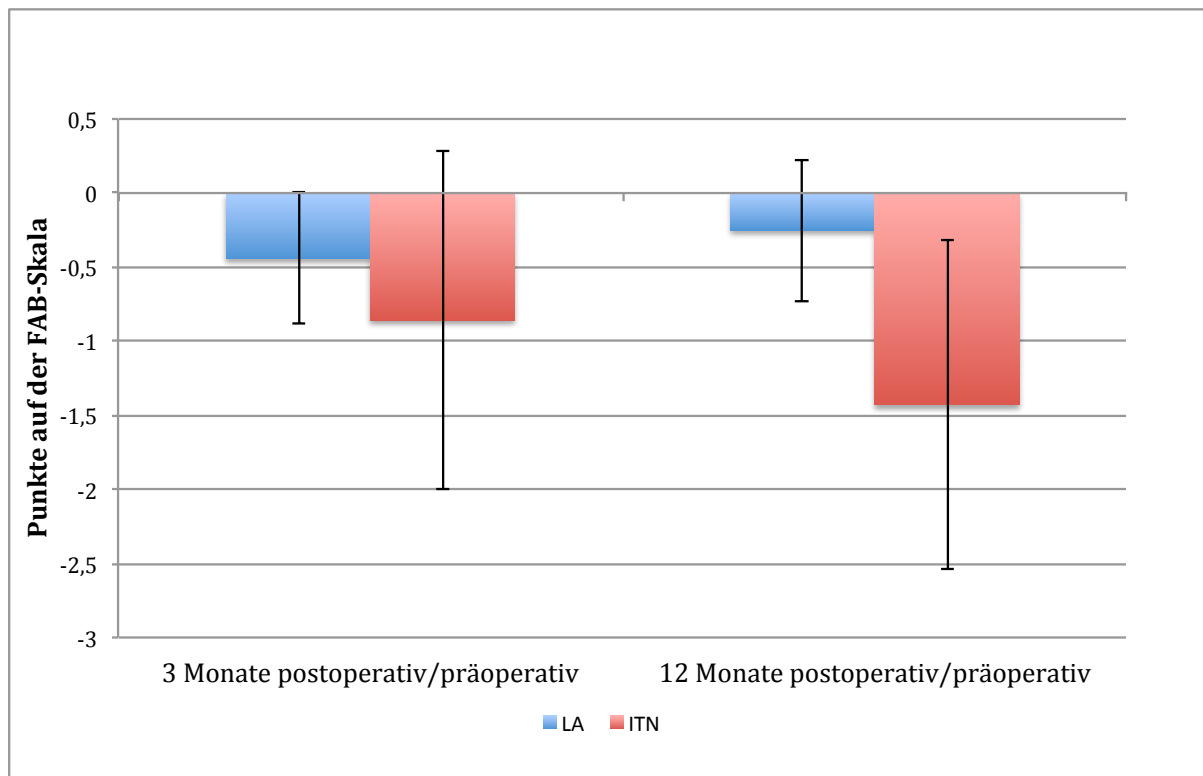


Abbildung 11: Mittlere Änderung des FAB im Vergleich zum Ausgangswert

Whisker entsprechen dem 95%-Konfidenzintervall

In der Gruppe LA steigt der Anteil von Patienten mit einem demenziellen Syndrom von initial 0% über 2,5% nach drei Monaten auf 4,9% nach einem Jahr. In der Gruppe ITN steigt die Inzidenz von initial 4,3% auf 17,4% nach drei Monaten. Nach einem Jahr ist der Anteil unverändert bei 17,4% (s. Abbildung 12). Für das Follow-up nach drei Monaten bedeutet dies einen signifikanten Unterschied,  $\chi^2(1)=7,34$ ,  $p=0,021$ ,  $OR=8,33$  (95%  $KI=1,42$  bis  $50,00$ ). Nach einem Jahr besteht immer noch derselbe Trend, allerdings ohne statistische Signifikanz zu erreichen,  $\chi^2(1)=3,40$ ,  $p=0,068$ ,  $OR=4,09$  (95%  $KI=0,94$  bis  $17,86$ ).

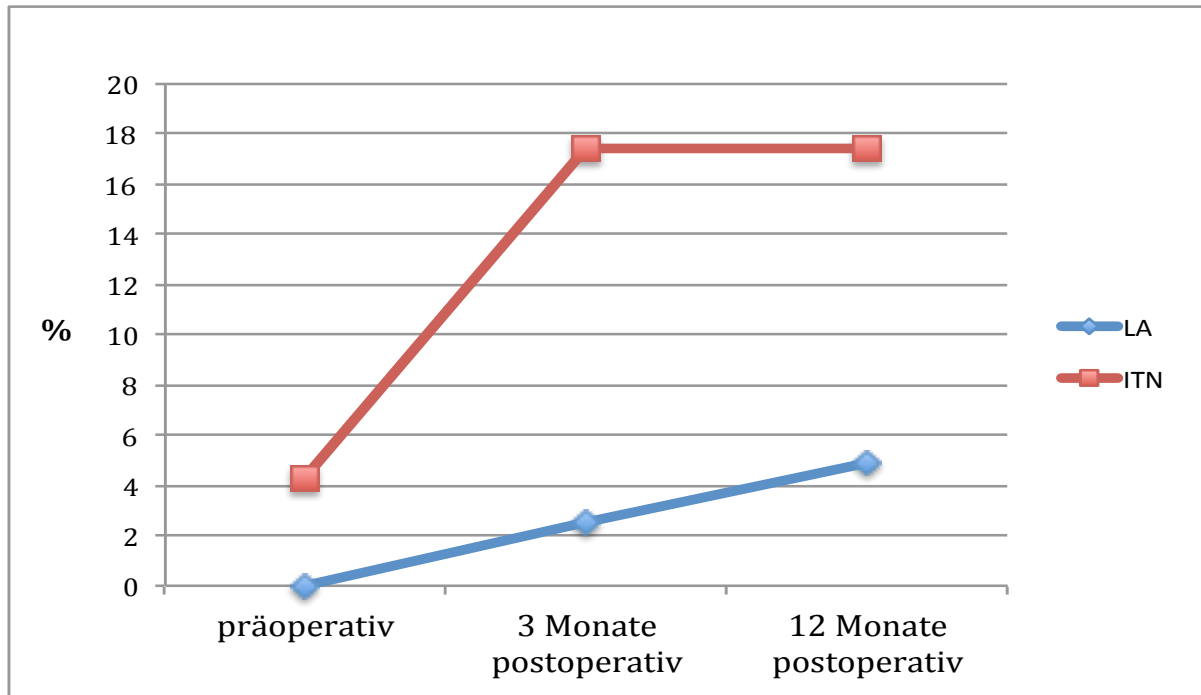


Abbildung 12: Anteil der Patienten mit demenziellem Syndrom

### 3.3.4 Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen

Tabelle 5 zeigt eine gleichmäßige Verteilung der parkinsonspezifischen Komplikationen. Es sind insgesamt nur wenige statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen festzustellen und diese verschwinden sämtlich zur Verlaufsuntersuchung nach zwölf Monaten. Darüber hinaus lässt sich zum Zwölf-Monats-Follow-up ein reduziertes Vorkommen fast aller überprüften Variablen feststellen. Auffällig ist, dass zur Baseline-Untersuchung bei nahezu jedem Patienten Wirkfluktuationen auftreten, insbesondere das Wearing Off. Ein Jahr postoperativ kann ein Rückgang des Wearing Offs um ca. die Hälfte festgestellt werden, ohne signifikanten Gruppen-Unterschied,  $\chi^2(1)=0,46$ ,  $p=0,496$ ,  $OR=1,40$  (95%  $KI=0,53$  bis  $3,66$ ). Auch das Vorkommen von Dyskinesien reduziert sich infolge der THS deutlich von 55,4% auf 26,5% in der LA-Gruppe bzw. von 69,6% auf 13,0% in der ITN-Gruppe. Gleichwohl sind diese Unterschiede zwischen beiden Gruppen statistisch nicht signifikant,  $\chi^2(1)=1,48$ ,  $p=0,223$   $OR=1,84$  (95%  $KI=0,68$  bis  $4,93$ ) bzw.  $\chi^2(1)=1,81$ ,  $p=0,178$ ,  $OR=2,40$  (95%  $KI=0,65$  bis  $8,89$ ).

Bei Betrachtung der Variablen Freezing und Festination allerdings wird präoperativ eine signifikante Assoziation zur ITN-Gruppe ersichtlich,  $\chi^2(1)=6,44$ ,  $p=0,011$ ;  $\chi^2(1)=15,00$ ,  $p=0,002$ . Dieser Unterschied scheint eher durch das Off-Freezing als durch das On-Freezing bedingt zu sein,  $\chi^2(1)=4,59$ ,  $p=0,032$ . Für Patienten aus der Gruppe ITN ist die Wahrscheinlichkeit, ein vorbestehendes Off-Freezing zu haben um den Faktor 3,04 (95% KI=1,07 bis 8,62) erhöht. Postoperativ scheint sich zu beiden Verlaufsuntersuchungen das Auftreten des Off-Freezings insgesamt deutlich zu reduzieren. Die verbliebenen Unterschiede zeigen zwar noch ein gehäuftes Auftreten zuungunsten der ITN-Gruppe, jedoch ohne statistische Signifikanz,  $\chi^2(1)=3,45$ ,  $p=0,084$ , OR=3,62 (95% KI=0,87 bis 15,15) bzw.  $\chi^2(1)=3,27$ ,  $p=0,090$ , OR=3,52 (95% KI=0,84 bis 14,71).

Stimulationsbedingte Nebenwirkungen wie Gangstörung, Dysarthrie, Lidapraxie und Doppelbilder treten in der Gruppe ITN überhaupt nicht und in der Gruppe LA nur zu einem sehr geringen Anteil auf (s. Tabelle 5). Ein relevanter Unterschied zwischen beiden Gruppen besteht nicht.

Item (Einheit in no. bzw. %)	Präoperativ			3 Monate postoperativ			12 Monate postoperativ		
	LA	ITN	p-Wert	LA	ITN	p-Wert	LA	ITN	p-Wert
Halluzinationen	22 (26,5%)	7 (30,4%)	0,708	3 (3,7%)	2 (8,7%)	0,301	3 (3,6%)	1 (4,3%)	1,000
Impulskontrollstörung	8 (9,6%)	0 (0,0%)	0,196	9 (11,0%)	3 (13,0%)	0,723	2 (2,4%)	0 (0,0%)	1,000
Hypersexualität	3 (3,8%)	0 (0,0%)	1,000	2 (2,5%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Punding	1 (1,3%)	0 (0,0%)	1,000	2 (2,5%)	0 (0,0%)	1,000	1 (1,2%)	0 (0,0%)	1,000
Spielsucht	3 (3,8%)	0 (0,0%)	1,000	1 (1,3%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Kaufsucht	1 (1,3%)	0 (0,0%)	1,000	1 (1,3%)	1 (4,8%)	0,378	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Esssucht	1 (1,3%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Wirkfluktuationen	77 (92,8%)	23 (100%)	0,336	42 (51,2%)	16 (69,9%)	0,118	48 (57,8%)	12 (52,2%)	0,628
Dyskinesien	46 (55,4%)	16 (69,6%)	0,223	17 (20,7%)	7 (30,4%)	0,327	22 (26,5%)	3 (13,0%)	0,178
Dystonie	22 (26,5%)	6 (26,1%)	0,968	17 (20,7%)	5 (21,7%)	1,000	11 (13,4%)	7 (30,4%)	0,067
Wearing Off	76 (91,6%)	23 (100%)	0,342	34 (41,5%)	13 (56,5%)	0,199	35 (42,7%)	8 (34,8%)	0,496
Freezing	33 (39,8%)	16 (69,6%)	0,011	17 (20,7%)	7 (31,8%)	0,273	17 (20,5%)	9 (39,1%)	0,066
ON-Freezing	4 (5,6%)	2 (10,5%)	0,603	3 (4,1%)	0 (0,0%)	1,000	1 (1,4%)	1 (5,3%)	0,380
OFF-Freezing	19 (26,8%)	10 (52,6%)	0,032	5 (6,8%)	4 (21,1%)	0,084	5 (7,0%)	4 (21,1%)	0,090
Festination	0 (0,0%)	4 (17,4%)	0,002	2 (2,5%)	3 (13,0%)	0,071	2 (2,4%)	3 (13,0%)	0,067
Tagesmüdigkeit	16 (19,8%)	6 (26,1%)	0,566	-	-	-	-	-	-
Ödeme	9 (11,1%)	2 (8,7%)	1,000	-	-	-	-	-	-
Gangstörung	-	-	-	2 (2,5%)	0 (0,0%)	1,000	1 (1,2%)	0 (0,0%)	1,000
Dysarthrie	-	-	-	1 (1,2%)	0 (0,0%)	0,751	4 (4,8%)	0 (0,0%)	0,575
Doppelbilder	-	-	-	3 (3,7%)	0 (0,0%)	1,000	2 (2,4%)	0 (0,0%)	1,000
Lidapraxie	-	-	-	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-

Tabelle 5: Aufstellung über die Parkinson-spezifischen Komplikationen und stimulationsbedingten, unerwünschten Wirkungen

Außer den parkinsonspezifischen Komplikationen liegen in der vorliegenden Studie auch Daten zu chirurgischen/Hardware-assoziierten, psychiatrischen und anästhesiologischen Komplikationen vor (s. Tabelle 6). Bei Betrachtung der chirurgischen/Hardware-assoziierten Komplikationen insgesamt zeigt sich keine signifikante Häufung in einer der beiden Untersuchungsgruppen. Bei 28,9% bzw. 26,1% der Patienten kommen sie vor,  $\chi^2(1)=0,07$ ,  $p=0,790$ ,  $OR=1,15$  (95%  $KI=0,41$  bis  $3,38$ ). Die häufigste chirurgische Komplikation stellen Infektionen in 13,3% bzw. 13,0% der Fälle dar,  $\chi^2(1)=0,00$ ,  $p=1,000$ ,  $OR=1,02$  (95%  $KI=0,26$  bis  $4,01$ ). Früh- und Spätinfektion waren ungleich zwischen den Gruppen verteilt, allerdings ohne statistisch signifikanten Unterschied. Relativ häufig kommen auch Wundheilungsstörungen in 9,6% bzw. 13,0% der Fälle vor,  $\chi^2(1)=0,22$ ,  $p=0,701$ ,  $OR=1,41$  (95%  $KI=0,34$  bis  $5,78$ ). Bei 15,7 bzw. 13,0% der Patienten wird die Indikation zur Systemrevision gestellt,  $\chi^2(1)=0,10$ ,  $p=1,000$ ,  $OR=1,24$  (95%  $KI=0,32$  bis  $4,78$ ). Es können Elektroden, Impulsgeber/Kabel oder beides revidiert werden. Durch die standardmäßig durchgeführte postoperative Bildgebung konnte bei keinem Studienteilnehmer eine intrakranielle Blutung festgestellt werden.

Zur Nachbehandlung werden die operierten Patienten entweder auf die Normalstation, Intermediate Care- (IMC) oder auf die Intensivstation (ITS) verlegt (s. Tabelle 6). In der Gruppe ITN findet diese Nachbehandlung signifikant häufiger auf der ITS (8,7%) statt (Gruppe LA 0,0%),  $\chi^2(1)=7,18$ ,  $p=0,047$ .

Darüber hinaus kann eine signifikante Häufung von anästhesiologischen Komplikationen in der ITN-Gruppe beobachtet werden, welche maßgeblich auf die Notwendigkeit zur Nachbeatmung (8,7%) zurückzuführen ist. Im Gegensatz dazu muss kein Patient aus der LA-Gruppe nachbeatmet werden,  $\chi^2(1)=7,36$ ,  $p=0,045$ . Eine postoperative Pneumonie kommt in beiden Gruppen jeweils einmal vor,  $\chi^2(1)=0,96$ ,  $p=0,39$ , OR=3,73 (95% KI=0,22 bis 62,5).

Die 30-Tage-Komplikationsrate von psychiatrischen Symptomen ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen. Relativ häufig kommt es zur Entwicklung eines postoperativen Delirs, einer hypomanen Episode oder einer Antriebsstörung (s. Tabelle 6). Ein Patient aus der Gruppe LA führte außerhalb des 30-Tages-Zeitraums einen gescheiterten Suizidversuch mit Madopar durch,  $\chi^2(1)=0,28$ ,  $p=1,000$ .

Item (Einheit in no. bzw. %)	LA	ITN	p-Wert
<b>Chirurgische/Hardware-assoziierte Komplikationen insgesamt</b>	24 (28,9%)	6 (26,1%)	0,790
<b>Intrakranielle Blutung</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
<b>Infektion</b>	11 (13,3%)	3 (13,0%)	1,000
Frühinfektion (≤30 Tage)	8 (9,6%)	0 (0,0%)	0,196
Spätinfektion (>30 Tage)	4 (4,8%)	3 (13,0%)	0,172
<b>Wundheilungsstörung</b>	8 (9,6%)	3 (13,0%)	0,701
<b>Hämatom/Serom</b>	2 (2,4%)	3 (13,0%)	0,067
<b>Elektrodendislokation</b>	3 (3,6%)	0 (0,0%)	1,000
Elektrodendislokation (≤30 Tage)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Elektrodendislokation (>30 Tage)	3 (3,6%)	0 (0,0%)	1,000
<b>Kabelbruch</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
<b>Kontaktdefekt</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
<b>Kurzschluss</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
<b>Passagere Parese/Plegie</b>	1 (1,2%)	1 (4,3%)	0,388
<b>Systemrevision</b>	13 (15,7%)	3 (13,0%)	1,000
Systemrevision (≤30 Tage)	10 (12,0%)	2 (8,7%)	1,000
Systemrevision (>30 Tage)	3 (3,6%)	1 (4,3%)	1,000
Revision von Impulsgeber/Kabel	8 (9,6%)	3 (13,0%)	0,701
Revision von Elektroden	7 (8,4%)	2 (8,7%)	1,000
<b>Chirurgische Wundrevision</b>	4 (4,8%)	3 (13,0%)	0,172
<b>Anästhesiologische Komplikationen insgesamt (&lt;30 Tage)</b>	1 (1,2%)	3 (13,0%)	<b>0,031</b>
<b>Nachbeatmung</b>	0 (0,0%)	2 (8,7%)	<b>0,045</b>
<b>Pneumonie</b>	1 (1,2%)	1 (4,3%)	0,388
<b>Lungenarterienembolie</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
<b>Psychiatrische Komplikationen insgesamt (&lt;30 Tage)</b>	24 (28,9%)	5 (21,7%)	0,495
<b>Postoperatives Delir</b>	9 (10,8%)	1 (4,3%)	0,687
<b>Sturz</b>	3 (3,6%)	1 (4,3%)	1,000
<b>Hypomane Episode</b>	8 (9,6%)	1 (4,3%)	0,680
<b>Antriebsstörung</b>	4 (4,8%)	2 (8,7%)	0,609
<b>Halluzination</b>	1 (1,2%)	0 (0,0%)	1,000
<b>Nachbehandlung auf Normalstation</b>	75 (92,6%)	17 (73,9%)	<b>0,023</b>
<b>Nachbehandlung auf IMC</b>	6 (7,4%)	4 (17,4%)	0,222
<b>Nachbehandlung auf ITS</b>	0 (0,0%)	2 (8,7%)	<b>0,047</b>

**Tabelle 6: Chirurgische, Hardware-assoziierte, anästhesiologische und psychiatrische Komplikationen sowie der Nachbehandlungsort**

Einzelne Patienten können mehrmals erkranken, z. B. hatte ein Patient sowohl Früh- als auch Spätinfektion. Unter „Infektion“ wird dies aber nur einmal gezählt.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Baseline-Charakteristika**

Bei Betrachtung der Baseline-Charakteristika ergeben sich nur geringe Unterschiede: Abgesehen vom Durchschnittsalter zeigen beide Gruppen hinsichtlich Geschlecht, Erkrankungsdauer, Erkrankungsstadium, Levodopa-Responsivität sowie Komorbiditäten überwiegende Ähnlichkeit. In einer randomisierten und kontrollierten Studie hatte das Alter keinen negativen Effekt auf das motorische Outcome. Daher hat das höhere Durchschnittsalter der ITN-Gruppe in dieser Studie höchstens für die sekundären Zielvariablen Relevanz (127). In der Literatur variiert das Durchschnittsalter zum Operationszeitpunkt in einem Bereich von 49,4 bis 65,6 Jahren (96, 107). Die Erkrankungsdauer rangiert in einem Bereich von 6 bis 15 Jahren (96, 106). Damit reihen sich die Ergebnisse in die derzeitige Studienlage ein.

Der Anteil der Patienten mit Angststörung und pulmonalen Vorerkrankungen hingegen ist in der ITN Gruppe signifikant höher. Auch bei den orthopädischen Vorerkrankungen kann man einen nicht-signifikanten Trend zur Häufung in der ITN-Gruppe erkennen. Dies bedeutet einen potenziellen Bias für das klinische Outcome, entspricht aber dem Erwartungshorizont und lässt sich dadurch erklären, dass o. g. Vorerkrankungen häufige Indikationen für eine THS-Operation in ITN darstellen und dementsprechend in dieser Population überrepräsentiert sind (s. Kapitel 3.2).

### **4.2 Operation**

Die Entscheidung über die Modalität der Anästhesie wird von Operateur und Patient gemeinsam getroffen. Am häufigsten sind Angststörungen und orthopädische Vorerkrankungen, welche die schmerzfreie Liegezeit auf dem Operationstisch limitieren, Grund für eine Operation in ITN. Mit Angststörungen werden hier Klaustrophobie oder unspezifische, aber deutliche Vorbehalte gegenüber der Anästhesieform LA bezeichnet. In jeweils ca. 20% der Fälle stellen neurologische

Begleitsymptomatik, z. B. schwere Off-Dystonien oder pulmonale Vorerkrankungen den ausschlaggebenden Grund dar. Genaue Erkenntnisse zu diesem Thema sind in der Literatur rar. Die vorhandenen Studien weisen aber auf Angststörungen als die mit Abstand häufigste Ursache für eine Operation in ITN hin (98, 105). Andererseits bedeutet dies, dass in 73,9% der Fälle andere medizinische Erwägungen die entscheidende Rolle bei der Auswahl der Operation in ITN spielen.

Prinzipiell ist es denkbar, dass eine Operation in ITN durch den Wegfall einiger Schritte verkürzt werden kann, z. B. aufgrund der reduzierten intraoperativen klinischen Testung. In dieser Studie unterscheidet sich die Operationsdauer allerdings nicht signifikant um durchschnittlich 25 Minuten. Sie liegt in der ITN-Gruppe bei 432 Minuten (7,20 Stunden) und in der LA-Gruppe bei 457 (7,61 Stunden). Auch eine große Metastudie konnte in dieser Hinsicht keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen feststellen (95). Einzelstudien dagegen kommen zu gegensätzlichen Ergebnissen (97, 128), sodass man die Studienlage in diesem Punkt als uneinheitlich bezeichnen muss.

Obwohl die Operation in der ITN-Gruppe durchschnittlich 25 Minuten kürzer dauert, gleicht sich die mittlere Anästhesiezeit zwischen beiden Gruppen fast an (493 bzw. 489 Minuten). Das deutet in der Gruppe ITN auf einen erhöhten anästhesiologischen Betreuungsbedarf vor oder nach der Operation hin. Eine prolongierte Aufwachphase in der Gruppe ITN könnte der Grund dafür sein. Die Studie von Pavlin et al. (1998) liefert eine Erklärung dafür: Es wurde nachgewiesen, dass die Dauer der ITN einen Risikofaktor für eine prolongierte Aufwachphase darstellt (129) und ist damit kongruent zu dem Ergebnis, dass die Intubationszeit in der Gruppe LA signifikant kürzer ist (108 gegenüber 520 Minuten). Falls sich in weiteren Studien doch eine kürzere Operationsdauer in der ITN-Gruppe nachweisen ließe, besteht der Verdacht, dass dieser Vorteil durch eine prolongierte Aufwachphase wieder konterkariert wird.

Der Grund dafür, dass die durchschnittliche Intubationszeit (520 Minuten) in der ITN-Gruppe die Anästhesiezeit (489 Minuten) übersteigt, wird durch einen einzelnen Ausreißer (1576 Minuten) erklärt, der intubiert und beatmet auf die ITS verlegt werden musste.



In beiden Gruppen erfolgt die Entlassung aus dem Krankenhaus im Mittel nach ca. 11 Tagen. Unterschiede in der Aufenthaltsdauer können einen Hinweis auf einen komplikationsträchtigen Verlauf geben und dienen somit als grober Surrogatparameter (128). Bei Chen et al. (2016) zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (1,06 bzw. 1,30 Tage) (109). Bei Sutcliffe et al. (2011) hingegen benötigen die Patienten der LA-Gruppe einen signifikant längeren Krankenhausaufenthalt (5,4 bzw. 3,8 Tage) (128). Die Tatsache, dass in den genannten Studien deutlich kürzere Liegezeiten vorliegen, ist wahrscheinlich auf Unterschiede im postoperativen Prozedere zurückzuführen. An der Uniklinik Magdeburg wird die initiale Einstellung der Stimulationsparameter während desselben Krankenhausaufenthalts durchgeführt. Dies ist allerdings nur beim Nachlassen des Setzeffekts, der durch die Implantation der Elektroden hervorgerufen wird, sinnvoll und wird daher erst nach einigen Tagen vorgenommen. Eine genaue Beschreibung des postoperativen Prozedere liegt in o. g. Studien nicht vor. Es ist aber anzunehmen, dass die Operation und Einstellung der Stimulationsparameter nicht in demselben Krankenhausaufenthalt vorgenommen werden.

### **4.3 Klinisches Outcome**

#### **4.3.1 Motorisches Assessment**

In dieser Studie wird gezeigt, dass das Behandlungsergebnis der ITN-Gruppe nach drei Monaten und einem Jahr hinsichtlich der motorischen Beeinträchtigung als noninferior zur Vergleichsgruppe gelten kann. Die Wahl der Nichtunterlegenheitsgrenze basiert auf den Ergebnissen von Schrag et al. (2006): Eine Abweichung von 5 Punkten auf der UPDRS III-Skala entspreche höchstens einer minimalen Änderung der motorischen Fähigkeiten aus Patientensicht (125). Dieses Vorgehen ist bisher noch nicht in der Literatur angewendet worden. Es stellt jedoch das geeignetere Verfahren dar, um auf Nichtunterlegenheit zu testen, wie in Kapitel 1.8 bereits ausführlich dargestellt. Nach Feststellung der Noninferiorität wurde mittels des ungepaarten T-Tests auf Superiorität getestet. Es zeigten sich zu beiden Follow-ups keine signifikanten Unterschiede im

UPDRS III zwischen den Untersuchungsgruppen. Damit reihen sich die Ergebnisse in die überwiegende Anzahl der retrospektiven (95, 96, 99, 106, 107) und prospektiven Fachartikel mit Kontrollgruppe ein (102, 103). Die Nachbeobachtungsdauer ist in den prospektiven Studien allerdings deutlich kürzer als in vorliegender Studie (s. Kapitel 1.7). In der Studie von Engelhardt et al. (2021) wird außerdem auf die Anwendung von statistischen Tests verzichtet (101). Es wird darauf hingewiesen, dass aufgrund mangelnder Datenqualität kein Vergleich zwischen Med-Off (präoperativ) und Med-Off/Stim-On durchgeführt werden konnte. Stattdessen wurde die Differenz des UPDRS III zwischen Med-On (präoperativ) und Med-On/Stim-On genutzt. Dieses Vorgehen wurde auch bei den großen Studien zum Vergleich THS versus BMT durchgeführt. Beide Vorgehensweisen können die Überlegenheit der THS gegenüber der BMT nachweisen (69–71). Allerdings fällt die Verbesserung des UPDRS III im medikamentösen On gegenüber dem medikamentösen Off grundsätzlich niedriger aus, was einem „Ceiling“-Effekt bei der Kombination von dopaminergem Medikation und THS geschuldet ist (48).

Die prozentuale Tageszeit, welche die Patienten durch Kombination von Medikamenten und THS subjektiv im Off-Zustand verbringen, kann in beiden Gruppen nach einem Jahr um ca. 30 Prozentpunkte reduziert werden. Dieses Ergebnis unterliegt allerdings wahrscheinlich einer statistischen Verzerrung. Der Grund dafür liegt in der Erhebungsweise der Daten: Einerseits liegen nur zu grob einem Drittel aller Patienten Informationen zur Differenz der Off-Zeit vor. Andererseits wurde das Verhältnis von On- zu Off-Zeit nur in sehr wenigen Patienten explizit erfragt. Retrospektiv konnte in den überwiegenden Fällen nur indirekt auf das Verhältnis von On- zu Off-Zeit geschlossen werden, wenn Patienten von keiner Off-Symptomatik mehr berichteten. Dies hat zur Folge, dass fast ausschließlich ein Verhältnis On- zu Off-Zeit von 100% zu 0% dokumentiert worden ist. Somit wird der tatsächliche Effekt sehr wahrscheinlich überschätzt. In zwei kleinen Studien konnte trotzdem eine ähnliche Reduktion der Off-Zeit von 30% auf 6% bzw. von 50% auf 17% postoperativ festgestellt werden (66, 130). Nach einem Jahr THS liegt der Anteil der Patienten mit max. 25% der Tageszeit im Off bei 83% (70).

### 4.3.2 Medikation und Stimulationsparameter

Nach der Operation sinkt der Bedarf an parkinsonspezifischer Medikation in beiden Gruppen signifikant und liegt in einem ähnlichen Bereich wie bei Krack et al. (1998). Infolge der STN-THS konnte eine Reduktion der LED um 56% nach sechs Monaten nachgewiesen werden (131). Darüber hinaus ist die mittlere Differenz der LED-Reduktion zwischen beiden Gruppen sehr gering und unterscheidet sich nicht signifikant. Im Hinblick auf die derzeitige Studienlage reiht sich dieses Ergebnis in die Fachliteratur ein (95, 96, 99, 106, 107).

Wie in Kapitel 1.7.2 bereits erwähnt, stellt die Einnahme von Dopaminagonisten und Levodopa einen Risikofaktor für Halluzinationen und ICDs dar. Ein positiver Effekt der eingesparten Medikation zeichnet sich hierbei ab: Nach einem Jahr sinkt die Prävalenz von Halluzinationen gegenüber der Baseline-Untersuchung in beiden Gruppen deutlich ab. Bei den ICDs dagegen gibt es zum Follow-up nach drei Monaten zunächst einen Anstieg, bevor die Rate zur Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr unter das Ausgangsniveau absinkt. Dieses Phänomen wurde auch bei Ardouin et al. (2006) dokumentiert (132). In 15,11% aller Fälle werden ICDs erst nach der Operation diagnostiziert (133). Auffällig an der Magdeburger Studie ist hier die hohe Rate an de novo diagnostizierten ICDs (83,33%). Dies könnte einen direkten Zusammenhang zwischen Stimulation im STN und dem Auftreten von ICDs andeuten. Ein Erklärungsansatz kann in dem funktionellen Aufbau des STN gefunden werden: Neben den gut dokumentierten motorischen Funktionen in der Basalganglienschleife besitzt der STN auch Afferenzen und Efferenzen zum limbischen System (134). Da die Rate an ICDs zum Follow-up nach einem Jahr wiederum abfällt, kann eine Reversibilität, eventuell durch nachlassenden Setzeffekt und Anpassung der Stimulationsparameter, vermutet werden.

Die Stimulationsamplitude in der rechten Hemisphäre liegt in der Gruppe LA signifikant höher, während Impulsbreite und Frequenz dagegen nicht relevant differieren. Eine höhere Amplitude kann Ungenauigkeiten bei der Platzierung der Elektroden andeuten und mit einer schlechteren Symptomkontrolle einhergehen. Dafür bietet der UPDRS III allerdings keinen Anhalt (s. Kapitel 3.3.1). Gleichfalls könnten auch Nachbarareale des STN durch eine höhere elektrische Spannung stimuliert werden. Doch bei Betrachtung

der stimulationsbedingten Nebenwirkungen Dysarthrie, Gangstörung, Lidapraxie und Doppelbilder scheint sich die höhere Stimulationsamplitude in der Gruppe LA ebenfalls nicht negativ auszuwirken (s. Kapitel 3.3.4). Die Symptomatik auf der linken Körperhälfte ist in der Gruppe LA auch nicht signifikant stärker ausgeprägt, sodass eine höhere Stimulationsamplitude zur Symptomkontrolle notwendig wäre.

### **4.3.3 Neuropsychologie**

Das durchschnittliche anhand des BDI ermittelte Depressionslevel zeigt keine großen Schwankungen im Vergleich zum Ausgangslevel. Es gibt keinen signifikanten Unterschied in der mittleren Änderung des BDI zwischen beiden Gruppen. Dennoch steigt zu den Follow-ups der Anteil von Patienten mit Depression in beiden Gruppen an. Es gibt mehrere Mechanismen, die sich gegenseitig verstärken und als Erklärung für die angestiegene Inzidenz der Depression infrage kommen: Erstens gilt eine depressive Symptomatik als ein Frühsymptom des IPS und kann im Verlauf der Erkrankung exazerbieren. Dies stellt allerdings eher einen stetigen Prozess dar, der den natürlichen Verlauf der Erkrankung widerspiegelt und dürfte sich daher im postoperativen Verlauf nicht so stark bemerkbar machen (37, 135). Zweitens kann eine ausgeprägte Reduktion der dopaminergen Medikation depressive Symptome hervorrufen. Dies stellt einen Aspekt des Levodopa-Entzugssyndroms dar und ist in der Regel durch Applikation von dopaminergen Medikamenten reversibel (92). Drittens gibt es in Einzelfallberichten Hinweise auf eine direkte stimulationsinduzierte Genese (136). Wie oben bereits erwähnt, existieren enge Verbindungen des STN zum limbischen System, welche eventuell auch für eine Depression verantwortlich sein könnten (135). Einschränkend muss erwähnt werden, dass der Begriff Depression in dieser Studie nicht ausschließlich im Sinne einer Diagnose nach dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) benutzt wird, da nicht jeder Patient im Follow-up psychiatrisch begutachtet werden konnte. Zur Diagnose Depression wird auf eine Studie von Arnau et al. (2001) verwiesen: Ab einem Cutoff von 18 Punkten auf der BDI-Skala liegen starke Hinweise auf eine Depression vor (121). Daher wird in dieser Studie bei einem BDI von >18 Punkten eine Depression angenommen.

Nichtsdestotrotz findet sich in der Literatur infolge der THS eher eine Reduktion des Depressionslevels in absoluten Zahlen oder zumindest relativ zur BMT-Gruppe (71, 72). Beim direkten Vergleich von ITN und LA zeigt sich eine Reduktion des BDI um ca. 38% in beiden Gruppen (107). Hierbei handelt es sich allerdings um einen Wert, der fünf Jahre postoperativ erhoben wurde und somit nicht mit dem vorliegenden Untersuchungszeitraum vergleichbar ist. Aussagen zum Anteil von Patienten mit Depression finden sich in den Studien, die dem Autor bekannt sind, nicht.

Die Skalen, welche die kognitiven Fähigkeiten des Patienten aufzeigen, sind FAB und MDRS. Die mittlere Änderung des FAB-Scores nach einem Jahr zeigt in der Gruppe ITN eine signifikant größere Reduktion als in der Gruppe LA. Die mittlere Änderung des MDRS-Scores dagegen ist nicht signifikant unterschiedlich. Dies spricht für eine Minderung der frontal-exekutiven Hirnfunktionen, wie es für die Parkinson-Demenz typisch ist.

Parallel dazu fällt auch eine deutlich höhere Rate an Demenzerkrankungen in der Gruppe ITN während der Verlaufsuntersuchungen auf. Obwohl dieser Unterschied nur zum Follow-up nach drei Monaten signifikant ist, bleibt der Trend zum Follow-up nach einem Jahr bestehen. Bei dem vorliegenden Studiendesign könnte die Begründung für die signifikant höhere Demenzrate der ITN-Patienten in der Form der Anästhesie gesucht werden. Obwohl einzelne Studien diesen Zusammenhang zwischen ITN und Demenz nahelegen, konnten größere Metastudien dies widerlegen bzw. nicht bestätigen (137, 138). Stattdessen dürfte eher das höhere Durchschnittsalter der Gruppe ITN einen wichtigen Risikofaktor für die kognitiven Defizite und die Demenz stellen. Die mittlere Änderung von MDRS und FAB nach einem Jahr zeigt eine signifikante inverse Assoziation zum Alter,  $\sigma=-0,277$ ,  $p=0,002$  (einseitig) und  $\sigma=-0,291$ ,  $p=0,003$  (einseitig). Darüber hinaus wird auch eine Assoziation zwischen kognitiver, insbesondere frontal-exekutiver Dysfunktion und Freezing berichtet (139, 140). Auch in der vorliegenden Studie kann präoperativ eine signifikante Häufung von Patienten mit Freezing in der Gruppe ITN beobachtet werden (s. Kapitel 3.3.4). Bislang ist allerdings noch nicht gesichert, ob das Freezing Ursache, Folge oder begleitendes Symptom der kognitiven Abbauprozesse darstellt (141).

Auch hier beruht die Diagnose eines demenziellen Syndroms auf der Nutzung von validierten Grenzwerten. Für die MDRS- und FAB-Skala wurden diese Cutoffs bereits in

Kapitel 2.2.1 diskutiert. Obwohl dieses Vorgehen nicht die Qualität einer Diagnose nach DSM-5 erreicht, gibt die strikte Anwendung von validierten Grenzwerten eine recht gute Orientierung. Einschränkend wird darauf hingewiesen, dass diese Grenzwerte nur für die spanische Version der beiden Tests validiert wurden. Außerdem könnte eine koexistierende Depression als Confounder infrage kommen.

#### **4.3.4 Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen**

Bei Betrachtung der parkinsonspezifischen Komplikationen kann in beiden Populationen eine deutliche Reduktion von Wirkfluktuationen wie beispielsweise Dyskinesien und Wearing Off festgestellt werden. Signifikante Unterschiede sind dabei nicht aufgetreten. Beide Effekte sind mit der Einnahme von dopaminergen Medikamenten assoziiert (50, 56). Daher profitieren die Patienten gleich in doppelter Weise von der THS: Indirekt über die reduzierte LED und direkt durch die kontinuierliche Stimulation, welche im Gegensatz zur pulsatilen Einnahme von Medikamenten gleichmäßig wirkt (142). Trotzdem besteht die Möglichkeit, dass durch die Stimulation selbst Bewegungsstörungen induziert werden. So könnte der leichte Anstieg der Patienten mit Dystonie aus der ITN-Gruppe nach einem Jahr erklärt werden (143). In anderen Studien tritt postoperativ hinsichtlich des Vorkommens von Dyskinesien ebenfalls keine signifikante Differenz zwischen beiden Untersuchungsgruppen auf (99, 107).

Präoperativ liegt in der ITN-Gruppe eine signifikante Häufung von Freezing, insbesondere Off-Freezing, und Festination vor. Ein Zusammenhang zwischen beiden Symptomen wurde berichtet (34). Der Grund für die Betonung der Gruppe ITN bleibt jedoch unklar: Der Hauptrisikofaktor für das Auftreten des Freezings ist die Erkrankungsdauer, welche in dieser Studie jedoch nicht signifikant differiert (35). Am wahrscheinlichsten ist eine zufällige Häufung in dieser Gruppe, da bei 23 Versuchspersonen noch keine Normalverteilung angenommen werden muss. Durch die THS scheinen beide Symptome positiv beeinflusst zu werden. Für das Off-Freezing wurde dies auch belegt (144, 145). Postoperativ findet sich weiterhin ein häufigeres Auftreten als in der Gruppe LA, jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied. Für

das Freezing konnte eine Studie ein Jahr postoperativ keine relevante Differenz zwischen beiden Untersuchungsgruppen ausmachen (100). Weitere Vergleichsdaten aus ähnlichen Studien sind dem Autor nicht bekannt, da das Freezing üblicherweise nicht gesondert betrachtet wird, sondern nur als Zahlenwert in den UPDRS einfließt.

Die unerwünschten Wirkungen der Stimulation zeigen keinen relevanten Nachteil für eine der beiden Untersuchungsgruppen. Zum Follow-up nach einem Jahr wurde am häufigsten eine stimulationsbedingte Dysarthrie nachgewiesen. Dieses Symptom ist während der Operation in LA prinzipiell überprüfbar, sodass ein schlechteres Outcome für die Gruppe ITN denkbar wäre. In diesem Punkt gibt es in der Literatur noch Uneinigkeit: Einige Studien scheinen einen negativen Einfluss der Narkoseform ITN auf die Dysarthrie zu bestätigen, andere dagegen finden keine signifikante Differenz zwischen beiden Gruppen (97, 99, 100, 107). Diese Studie bietet also einen weiteren Anhalt dafür, dass die Präzision der Elektrodenimplantation bezüglich des Sprechens nicht von der Narkoseform abhängt. Eine Gangstörung kann während der Operation in LA nicht überprüft werden. Daher ist ein schlechteres Outcome auch nicht zu erwarten.

Insgesamt besteht zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der chirurgischen bzw. Hardware-assoziierten Komplikationsrate, was auch von vorangegangenen Studien gezeigt wird (64, 99). Infektionen stellen in dieser Studie die häufigste Komplikation dar und verteilen sich annähernd gleich auf beide Gruppen. In der Literatur liegt die Infektionsrate zwar etwas niedriger, aber auch hier finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (96, 99, 107). Die Infektionsrate scheint im Operationszentrum Magdeburg mit zunehmender Erfahrung abzunehmen. So betrug die Infektionsrate in den letzten drei Jahren des Untersuchungszeitraumes 6,67% im Jahr 2014, 5,56% im Jahr 2015 und 4,76% im Jahr 2016.

Obwohl bei der Operation in ITN weniger Versuche, die Elektroden zu platzieren, benötigt werden und darüber hinaus eine engere Blutdruckkontrolle das Blutungsrisiko senkt (67, 95), konnte in dieser Studie keine signifikante Differenz von intrakraniellen Blutungen beobachtet werden. In kleineren Studien liegen ähnliche Ergebnisse vor (96, 99, 107). Eine Metastudie jedoch konnte ein signifikant selteneres Vorkommen von Hirnblutungen in der Gruppe ITN nachweisen (95). Diese Diskrepanz könnte darin

begründet sein, dass iatrogene intrakranielle Blutungen insgesamt so selten auftreten, dass kleineren Studien aufgrund einer unzureichenden Probandenzahl statistische Power fehlt, um diesen Unterschied zu entdecken.

Andere Komplikationen wie Elektrodendislokation, Kabelbruch und Kurzschluss sind seltene Ereignisse mit einem vergleichbaren bis geringerem Vorkommen als in der Literatur (146–148). Systemrevisionen kommen in beiden Gruppen in etwa 13% vor. Rolston et al. (2016) haben aus einem großen Datensatz von 28000 THS-Patienten eine hohe Rate an Systemrevisionen bzw. -explantationen nachweisen können, die sich auf einer Bandbreite von 15,2% bis 34,0% bewegt (149).

Patienten aus der Gruppe ITN werden signifikant häufiger auf der ITS behandelt. Dies kann man mit der signifikanten Häufung von anästhesiologischen Komplikationen in Verbindung bringen: Beide Patienten, die auf die ITS verlegt wurden, mussten nachbeatmet werden. In einem Fall konnte dies auf ein vorbestehendes obstruktives Schlafapnoesyndrom zurückgeführt werden, im anderen Fall war der Patient während der Aufwachphase teilweise plegisch, sodass eine suffiziente Atmung nicht gewährleistet werden konnte. Nach weiterer Behandlung auf der ITS konnte der Patient schließlich ohne motorische Residuen extubiert werden. Zumindest in Teilen zeigt dieses Ergebnis wieder das Phänomen des Selektionsbias, da Patienten mit pulmonalen Vorerkrankungen häufiger in ITN operiert werden müssen.

Andere anästhesiologische Komplikationen wie Pneumonie und Lungenarterienembolie (LAE) weisen keine relevante Bevorzugung einer Untersuchungsgruppe auf. Ähnliche Ergebnisse für die LAE finden sich auch bei Saleh et al. (2015) und Nakajima et al. (2011) (97, 106). Obwohl nachgewiesen wurde, dass das Risiko für thrombembolische Ereignisse mit zunehmender Operationsdauer ansteigt und THS-Operationen generell viel Zeit benötigen, wurde in dieser Studie keine einzige LAE festgestellt (150).

Obwohl das Alter das Auftreten eines postoperativen Delirs begünstigt und die Gruppe ITN signifikant älter ist, gibt es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich dieses Erkrankungsbilds.

Stürze können bei IPS-Patienten ursächlich für behindernde Folgeerkrankungen sein. Wie in Kapitel 1.5.1 bereits geschildert, werden Stürze durch einige Parkinson-



spezifische Symptome begünstigt. Ein weiterer Faktor könnte die THS selbst sein. Es wurde gezeigt, dass sechs Monate nach der Operation bei THS-Patienten Stürze signifikant häufiger auftreten als in der BMT-Gruppe (41% versus 16%) (151). In dieser Studie treten Stürze deutlich seltener und ohne relevante Bevorzugung einer Untersuchungsgruppe auf, auch wenn der Untersuchungszeitraum für dieses Symptom nur auf den ersten postoperativen Monat beschränkt ist.

#### **4.4 Limitationen**

Aus dem Studiendesign ergeben sich einige Limitationen. Zunächst wurden die Studiendaten retrospektiv erhoben und daher war eine vollständige Datenerhebung nicht möglich. Außerdem konnte keine Randomisierung erfolgen, welche einen Selektionsbias verhindert hätte. Die Größe der Untersuchungsgruppen unterscheidet sich zudem deutlich. Initial war eine Matched-Pair-Analyse vorgesehen, in der u. a. Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, Erkrankungsstadium und der präoperative Medikamentenbedarf berücksichtigt werden sollten. Dies wäre allerdings nur unter Inkaufnahme großer Variabilität zwischen den Paaren möglich gewesen, sodass dieses Vorgehen wieder verworfen werden musste.

## 5 Zusammenfassung

Durch diese Studie wird erstmals nachgewiesen, dass das motorische Outcome von IPS-Patienten durch THS nach einer Operation in ITN gegenüber der Standardprozedur in LA als noninferior gelten kann. Auch bei Betrachtung der sekundären Zielvariablen zeigt die Gruppe ITN überwiegend keine signifikant schlechteren Ergebnisse: Operations- und Liegedauer sind in beiden Gruppen ähnlich. Der postoperative Medikamentenbedarf sinkt etwa gleich stark. Hinsichtlich der chirurgischen/Hardware-assoziierten und psychiatrischen Komplikationen konnten keine relevanten Differenzen nachgewiesen werden. Auch die stimulationsbedingten, unerwünschten Wirkungen sowie die Komplikationen im Krankheitsverlauf zeigen keine signifikanten Unterschiede.

Die Gruppe ITN benötigt aufgrund von anästhesiologischen Komplikationen jedoch eine häufigere Nachbehandlung auf der ITS. Wie in Kapitel 4.3.4 ausgeführt, ist dies allerdings teilweise auf einen Selektionsbias zurückzuführen. Auch für den Abfall der Exekutivfunktionen und die damit einhergehende Häufung demenzieller Syndrome scheinen andere Faktoren als die Operationsmethode verantwortlich zu sein (s. 4.3.3). Angesichts dieser Ergebnisse und unter Berücksichtigung der vorhandenen Literatur kann die Durchführung der Operation in ITN sicher und mit funktionell gutem Outcome gewährleistet werden. Eine stärkere Gewichtung des Patientenwunsches bei der Auswahl der Operationsmethode erscheint sinnvoll und vertretbar.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hg.): DGN S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom. (2016)
2. Masuhr, K.F., Masuhr, F., Neumann, M.: Neurologie. 7. Auflage. pp. 195–205. Thieme. Stuttgart 2013.
3. Molho, E.S., Factor, S.A.: Secondary Causes of Parkinsonism. In: O. P. Sanguenza (ed.): Parkinson's disease and movement disorders. Diagnosis and treatment. pp. 211–228. Humana Press. Totowa 2000.
4. Respondek, G., Levin, J., Höglinger, G.: Neudefinition atypischer Parkinson-Syndrome. Aktuelle Neurol. 44. 82–88 (2017)
5. Klein, C., Westenberger, A.: Genetics of Parkinson's disease. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2 (2012)
6. Hirtz, D., Thurman, D.J., Gwinn-Hardy, K., Mohamed, M., Chaudhuri, A.R., Zalutsky, R.: How common are the "common" neurologic disorders? Neurology 68. 326–337 (2007)
7. Nerijs, M., Fink, A., Doblhammer, G.: Parkinson's disease in Germany: prevalence and incidence based on health claims data. Acta Neurol. Scand. 136. 386–392 (2017)
8. Lau, L.M.L., Giesbergen, P.C.L.M., Rijk, M.C., Hofman, A., Koudstaal, P.J., Breteler, M.M.B.: Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. Neurology 63. 1240–1244 (2004)
9. Savica, R., Grossardt, B.R., Bower, J.H., Ahlskog, J.E., Rocca, W.A.: Time Trends in the Incidence of Parkinson Disease. JAMA Neurol. 73. 981–989 (2016)
10. Haaxma, C.A., Bloem, B.R., Borm, G.F., Oyen, W.J.G., Leenders, K.L., Eshuis, S., Booij, J., et al.: Gender differences in Parkinson's disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 78. 819–824 (2007)
11. Elbaz, A., Bower, J.H., Maraganore, D.M., McDonnell, S.K., Peterson, B.J., Ahlskog, J.E., Schaid, D.J., et al.: Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. J. Clin. Epidemiol. 55. 25–31 (2002)
12. Michele, G., Filla, A., Volpe, G., Marco, V., Gogliettino, A., Ambrosio, G., Marconi, R., et al.: Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in southern Italy. Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc. 11. 17–23 (1996)
13. Payami, H., Larsen, K., Bernard, S., Nutt, J.: Increased risk of Parkinson's disease in parents and siblings of patients. Ann. Neurol. 36. 659–661 (1994)

14. Shino, M.Y., McGuire, V., van den Eeden, S.K., Tanner, C.M., Popat, R., Leimpeter, A., Bernstein, A.L., et al.: Familial aggregation of Parkinson's disease in a multiethnic community-based case-control study. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 25. 2587–2594 (2010)
15. Bras, J., Paisan-Ruiz, C., Guerreiro, R., Ribeiro, M.H., Morgadinho, A., Januario, C., Sidransky, E., et al.: Complete screening for glucocerebrosidase mutations in Parkinson disease patients from Portugal. *Neurobiol. Aging* 30. 1515–1517 (2009)
16. Sidransky, E., Nalls, M.A., Aasly, J.O., Aharon-Peretz, J., Annesi, G., Barbosa, E.R., Bar-Shira, A., et al.: Multi-center analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson disease. *N. Engl. J. Med.* 361. 1651–1661 (2009)
17. Petrovitch, H., Ross, G.W., Abbott, R.D., Sanderson, W.T., Sharp, D.S., Tanner, C.M., Masaki, K.H., et al.: Plantation Work and Risk of Parkinson Disease in a Population-Based Longitudinal Study. *Arch. Neurol.* 59. 1787 (2002)
18. Olsen, J.H., Friis, S., Frederiksen, K.: Malignant melanoma and other types of cancer preceding Parkinson disease. *Epidemiol. Camb. Mass* 17. 582–587 (2006)
19. Ross, G.W., Abbott, R.D., Petrovitch, H., Morens, D.M., Grandinetti, A., Tung, K.H., Tanner, C.M., et al.: Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA* 283. 2674–2679 (2000)
20. Thacker, E.L., O'Reilly, E.J., Weisskopf, M.G., Chen, H., Schwarzschild, M.A., McCullough, M.L., Calle, E.E., et al.: Temporal relationship between cigarette smoking and risk of Parkinson disease. *Neurology* 68. 764–768 (2007)
21. Hick, C., Hick, A.: *Kurzlehrbuch Physiologie*. 7. Auflage. pp. 363–366. Elsevier Urban et Fischer. München 2013.
22. Candy, J.M., Perry, R.H., Perry, E.K., Irving, D., Blessed, G., Fairbairn, A.F., Tomlinson, B.E.: Pathological changes in the nucleus of meynert in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J. Neurol. Sci.* 59. 277–289 (1983)
23. Kish, S.J., Tong, J., Hornykiewicz, O., Rajput, A., Chang, L.-J., Guttman, M., Furukawa, Y.: Preferential loss of serotonin markers in caudate versus putamen in Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* 131. 120–131 (2008)
24. Zarow, C., Lyness, S.A., Mortimer, J.A., Chui, H.C.: Neuronal Loss Is Greater in the Locus Coeruleus Than Nucleus Basalis and Substantia Nigra in Alzheimer and Parkinson Diseases. *Arch. Neurol.* 60. 337 (2003)
25. DeLong, M.R., Wichmann, T.: Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch. Neurol.* 64. 20–24 (2007)
26. Herrington, T.M., Cheng, J.J., Eskandar, E.N.: Mechanisms of deep brain stimulation. *J. Neurophysiol.* 115. 19–38 (2016)

27. Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., Vos, R.A.I., Jansen Steur, E.N.H., Braak, E.: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* 24. 197–211 (2003)
28. Halliday, G., Hely, M., Reid, W., Morris, J.: The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 115. 409–415 (2008)
29. Hoehn, M.M., Yahr, M.D.: Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 17. 427 (1967)
30. Lee, C.S., Schulzer, M., Mak, E., Hammerstad, J.P., Calne, S., Calne, D.B.: Patterns of asymmetry do not change over the course of idiopathic parkinsonism: implications for pathogenesis. *Neurology* 45. 435–439 (1995)
31. Postuma, R.B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C.W., Oertel, W., Obeso, J., et al.: MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 30. 1591–1601 (2015)
32. Dai, H., Zhang, P., Lueth, T.C.: Quantitative Assessment of Parkinsonian Tremor Based on an Inertial Measurement Unit. *Sensors* 15. 25055–25071 (2015)
33. Hughes, A.J., Daniel, S.E., Blankson, S., Lees, A.J.: A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 50. 140–148 (1993)
34. Nonnekes, J., Giladi, N., Guha, A., Fietzek, U.M., Bloem, B.R., Růžička, E.: Gait festination in parkinsonism: introduction of two phenotypes. *J. Neurol.* 266. 426–430 (2018)
35. Giladi, N., Treves, T.A., Simon, E.S., Shabtai, H., Orlov, Y., Kandinov, B., Paleacu, D., et al.: Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 1996 108. 53–61 (2001)
36. Rudzińska, M., Bukowczan, S., Stożek, J., Zajdel, K., Mirek, E., Chwata, W., Wójcik-Pędzwiatr, M., et al.: Causes and consequences of falls in Parkinson disease patients in a prospective study. *Neurol. Neurochir. Pol.* 47. 423–430 (2013)
37. Chaudhuri, K.R., Healy, D.G., Schapira, A.H.V.: Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 5. 235–245 (2006)
38. Ponsen, M.M., Stoffers, D., Booij, J., van Eck-Smit, B.L.F., Wolters, E.C., Berendse, H.W.: Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 56. 173–181 (2004)
39. Iranzo, A., Fernández-Arcos, A., Tolosa, E., Serradell, M., Molinuevo, J.L., Valldeoriola, F., Gelpi, E., et al.: Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PloS One* 9. e89741 (2014)
40. Schenck, C.H., Boeve, B.F., Mahowald, M.W.: Delayed emergence of a parkinsonian

disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med.* 14. 744–748 (2013)

41. Palacios, N., Gao, X., Schwarzschild, M., Ascherio, A.: Declining quality of life in Parkinson disease before and after diagnosis. *J. Park. Dis.* 2. 153–160 (2012)

42. Schäffer, E., Berg, D.: Neudefinition der Parkinson-Erkrankung. *Aktuelle Neurol.* 44. 260–266 (2017)

43. Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L., Lees, A.J.: Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 55. 181–184 (1992)

44. Gildenberg, P.L.: The history of surgery for movement disorders. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 9. 283–294 (1998)

45. Lozano, C.S., Tam, J., Lozano, A.M.: The changing landscape of surgery for Parkinson's Disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 33. 36–47 (2018)

46. Xiaowu, H., Xiufeng, J., Xiaoping, Z., Bin, H., Laixing, W., Yiqun, C., Jinchuan, L., et al.: Risks of intracranial hemorrhage in patients with Parkinson's disease receiving deep brain stimulation and ablation. *Parkinsonism Relat. Disord.* 16. 96–100 (2010)

47. Lee, D.J., Dallapiazza, R.F., Vloo, P., Lozano, A.M.: Current surgical treatments for Parkinson's disease and potential therapeutic targets. *Neural Regen. Res.* 13. 1342–1345 (2018)

48. Deuschl, G., Agid, Y.: Subthalamic neurostimulation for Parkinson's disease with early fluctuations: balancing the risks and benefits. *Lancet Neurol.* 12. 1025–1034 (2013)

49. Dupont, E., Andersen, A., Boas, J., Boisen, E., Borgmann, R., Helgetveit, A.C., Kjaer, M.O., et al.: Sustained-release Madopar HBS® compared with standard Madopar® in the long-term treatment of de novo parkinsonian patients. *Acta Neurol. Scand.* 93. 14–20 (1996)

50. Ahlskog, J.E., Muenter, M.D.: Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 16. 448–458 (2001)

51. Tolosa, E., Compta, Y.: Dystonia in Parkinson's disease. *J. Neurol.* 253 Suppl 7. VII7–13 (2006)

52. Doi, H., Sakakibara, R., Sato, M., Masaka, T., Kishi, M., Tateno, A., Tateno, F., et al.: Plasma levodopa peak delay and impaired gastric emptying in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 319. 86–88 (2012)

53. Mukherjee, A., Biswas, A., Das, S.K.: Gut dysfunction in Parkinson's disease. *World J.*

Gastroenterol. 22. 5742–5752 (2016)

54. Quinn, N.P.: Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 51. S25-9 (1998)

55. Warren Olanow, C., Kieburtz, K., Rascol, O., Poewe, W., Schapira, A.H., Emre, M., Nissinen, H., et al.: Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 28. 1064–1071 (2013)

56. Stacy, M., Bowron, A., Guttman, M., Hauser, R., Hughes, K., Larsen, J.P., LeWitt, P., et al.: Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 20. 726–733 (2005)

57. Fénelon, G., Mahieux, F., Huon, R., Ziegler, M.: Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain J. Neurol.* 123 ( Pt 4). 733–745 (2000)

58. Meco, G., Bonifati, V., Cusimano, G., Fabrizio, E., Vanacore, N.: Hallucinations in parkinson disease: Neuropsychological study. *Ital. J. Neurol. Sci.* 11. 373–379 (1990)

59. Weintraub, D., Koester, J., Potenza, M.N., Siderowf, A.D., Stacy, M., Voon, V., Whetteckey, J., et al.: Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch. Neurol.* 67. 589–595 (2010)

60. Marques, A., Durif, F., Fernagut, P.-O.: Impulse control disorders in Parkinson's disease. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 1996 125. 1299–1312 (2018)

61. Voon, V., Fox, S.H.: Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 64. 1089–1096 (2007)

62. Hartmann, C.J., Fliegen, S., Groiss, S.J., Wojtecki, L., Schnitzler, A.: An update on best practice of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 12. 175628641983809 (2019)

63. Kühn, A.A., Trottenberg, T., Kivi, A., Kupsch, A., Schneider, G.-H., Brown, P.: The relationship between local field potential and neuronal discharge in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 194. 212–220 (2005)

64. Sheshadri, V., Rowland, N.C., Mehta, J., Englesakis, M., Manninen, P., Venkatraghavan, L.: Comparison of General and Local Anesthesia for Deep Brain Stimulator Insertion: A Systematic Review. *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.* 44. 697–704 (2017)

65. Fluchere, F., Witjas, T., Eusebio, A., Bruder, N., Giorgi, R., Leveque, M., Peragut, J.-C., et al.: Controlled general anaesthesia for subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 85. 1167–1173 (2014)

66. Hertel, F., Züchner, M., Weimar, I., Gemmar, P., Noll, B., Bettag, M., Decker, C.:

Implantation of electrodes for deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease with the aid of intraoperative microrecording under general anesthesia. *Neurosurgery* 59. 1138 (2006)

67. Zrinzo, L., Foltynie, T., Limousin, P., Hariz, M.I.: Reducing hemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literature review. *J. Neurosurg.* 116. 84–94 (2012)

68. Tröster, A.I., Jankovic, J., Tagliati, M., Peichel, D., Okun, M.S.: Neuropsychological outcomes from constant current deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 32. 433–440 (2017)

69. Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., Krack, P., Volkmann, J., Schäfer, H., Bötzel, K., Daniels, C., et al.: A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 355. 896–908 (2006)

70. Williams, A., Gill, S., Varma, T., Jenkinson, C., Quinn, N., Mitchell, R., Scott, R., et al.: Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol.* 9. 581–591 (2010)

71. Okun, M.S., Gallo, B.V., Mandybur, G., Jagid, J., Foote, K.D., Revilla, F.J., Alterman, R., et al.: Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 11. 140–149 (2012)

72. Schuepbach, W.M.M., Rau, J., Knudsen, K., Volkmann, J., Krack, P., Timmermann, L., Hälbig, T.D., et al.: Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N. Engl. J. Med.* 368. 610–622 (2013)

73. Charles, P.D., van Blercom, N., Krack, P., Lee, S.L., Xie, J., Besson, G., Benabid, A.-L., et al.: Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology* 59. 932–934 (2002)

74. Fasano, A., Romito, L.M., Daniele, A., Piano, C., Zinno, M., Bentivoglio, A.R., Albanese, A.: Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain J. Neurol.* 133. 2664–2676 (2010)

75. Hamani, C., Richter, E., Schwalb, J.M., Lozano, A.M.: Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery* 56. 1313–21; discussion 1321–4 (2005)

76. Iranzo, A., Valldeoriola, F., Santamaria, J., Tolosa, E., Rumia, J.: Sleep symptoms and polysomnographic architecture in advanced Parkinson's disease after chronic bilateral subthalamic stimulation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 72. 661–664 (2002)

77. Herzog, J., Weiss, P.H., Assmus, A., Wefer, B., Seif, C., Braun, P.M., Herzog, H., et al.: Subthalamic stimulation modulates cortical control of urinary bladder in Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* 129. 3366–3375 (2006)



78. Trachani, E., Constantoyannis, C., Sirrou, V., Kefalopoulou, Z., Markaki, E., Chroni, E.: Effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation on sweating function in Parkinson's disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 112. 213–217 (2010)
79. Stemper, B., Beric, A., Welsch, G., Haendl, T., Sterio, D., Hilz, M.J.: Deep brain stimulation improves orthostatic regulation of patients with Parkinson disease. *Neurology* 67. 1781–1785 (2006)
80. Krack, P., Batir, A., van Blercom, N., Chabardes, S., Fraix, V., Ardouin, C., Koudsie, A., et al.: Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 349. 1925–1934 (2003)
81. Welter, M.L., Houeto, J.L., Du Tezenas Montcel, S., Mesnage, V., Bonnet, A.M., Pillon, B., Arnulf, I., et al.: Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* 125. 575–583 (2002)
82. Zibetti, M., Merola, A., Rizzi, L., Ricchi, V., Angrisano, S., Azzaro, C., Artusi, C.A., et al.: Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 26. 2327–2334 (2011)
83. Odekerken, V.J.J., van Laar, T., Staal, M.J., Mosch, A., Hoffmann, C.F.E., Nijssen, P.C.G., Beute, G.N., et al.: Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 12. 37–44 (2013)
84. Odekerken, V.J.J., Boel, J.A., Schmand, B.A., de Haan, R.J., Figuee, M., van den Munckhof, P., Schuurman, P.R., et al.: GPi vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease: Three-year follow-up. *Neurology* 86. 755–761 (2016)
85. Follett, K.A., Weaver, F.M., Stern, M., Hur, K., Harris, C.L., Luo, P., Marks, W.J., et al.: Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 362. 2077–2091 (2010)
86. Houeto, J.L., Bejjani, P.B., Damier, P., Staedler, C., Bonnet, A.M., Pidoux, B., Dormont, D., et al.: Failure of long-term pallidal stimulation corrected by subthalamic stimulation in PD. *Neurology* 55. 728–730 (2000)
87. Volkmann, J., Allert, N., Voges, J., Sturm, V., Schnitzler, A., Freund, H.-J.: Long-term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 55. 871–875 (2004)
88. Jitkritisadakul, O., Bhidayasiri, R., Kalia, S.K., Hodaie, M., Lozano, A.M., Fasano, A.: Systematic review of hardware-related complications of Deep Brain Stimulation: Do new indications pose an increased risk? *Brain Stimulat.* 10. 967–976 (2017)
89. Ory-Magne, F., Brefel-Courbon, C., Simonetta-Moreau, M., Fabre, N., Lotterie, J.A., Chaynes, P., Berry, I., et al.: Does ageing influence deep brain stimulation outcomes in Parkinson's disease? *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 22. 1457–1463 (2007)

90. Voges, J., Hilker, R., Bötzel, K., Kiening, K.L., Kloss, M., Kupsch, A., Schnitzler, A., et al.: Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 22. 1486–1489 (2007)
91. Witt, K., Daniels, C., Reiff, J., Krack, P., Volkmann, J., Pinski, M.O., Krause, M., et al.: Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 7. 605–614 (2008)
92. Thobois, S., Ardouin, C., Lhommée, E., Klingler, H., Lagrange, C., Xie, J., Fraix, V., et al.: Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain J. Neurol.* 133. 1111–1127 (2010)
93. Voon, V., Krack, P., Lang, A.E., Lozano, A.M., Dujardin, K., Schüpbach, M., D'Ambrosia, J., et al.: A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain* 131. 2720–2728 (2008)
94. Machado, A., Rezai, A.R., Kopell, B.H., Gross, R.E., Sharan, A.D., Benabid, A.-L.: Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical technique and perioperative management. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 21 Suppl 14. S247-58 (2006)
95. Ho, A.L., Ali, R., Connolly, I.D., Henderson, J.M., Dhall, R., Stein, S.C., Halpern, C.H.: Awake versus asleep deep brain stimulation for Parkinson's disease: a critical comparison and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 89. 687–691 (2018)
96. Yamada, K., Goto, S., Kuratsu, J.-I., Matsuzaki, K., Tamura, T., Nagahiro, S., Murase, N., et al.: Stereotactic surgery for subthalamic nucleus stimulation under general anesthesia: a retrospective evaluation of Japanese patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 13. 101–107 (2007)
97. Saleh, S., Swanson, K.I., Lake, W.B., Sillay, K.A.: Awake Neurophysiologically Guided versus Asleep MRI-Guided STN DBS for Parkinson Disease: A Comparison of Outcomes Using Levodopa Equivalents. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 93. 419–426 (2015)
98. Maltête, D., Navarro, S., Welter, M.-L., Roche, S., Bonnet, A.-M., Houeto, J.-L., Mesnage, V., et al.: Subthalamic stimulation in Parkinson disease: with or without anesthesia? *Arch. Neurol.* 61. 390–392 (2004)
99. Chen, S.-Y., Tsai, S.-T., Lin, S.-H., Chen, T.-Y., Hung, H.-Y., Lee, C.-W., Wang, W.-H., et al.: Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease under Different Anesthetic Modalities: A Comparative Cohort Study. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 89. 372–380 (2011)
100. Blasberg, F., Wojtecki, L., Elben, S., Slotty, P.J., Vesper, J., Schnitzler, A., Groiss, S.J.: Comparison of Awake vs. Asleep Surgery for Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Neuromodulation J. Int. Neuromodulation Soc.* 21. 541–547 (2018)
101. Engelhardt, J., Caire, F., Damon-Perrière, N., Guehl, D., Branchard, O., Auzou, N., Tison, F., et al.: A Phase 2 Randomized Trial of Asleep versus Awake Subthalamic

Nucleus Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 99. 230–240 (2021)

102. Holewijn, R.A., Verbaan, D., van den Munckhof, P.M., Bot, M., Geurtsen, G.J., Dijk, J.M., Odekerken, V.J., et al.: General Anesthesia vs Local Anesthesia in Microelectrode Recording–Guided Deep-Brain Stimulation for Parkinson Disease: The GALAXY Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 78. 1212 (2021)

103. Vesper, J., Mainzer, B., Senemmar, F., Schnitzler, A., Groiss, S.J., Sloty, P.J.: Anesthesia for deep brain stimulation system implantation: adapted protocol for awake and asleep surgery using microelectrode recordings. *Acta Neurochir. (Wien)* 164. 1175–1182 (2022)

104. Jacob, R.L., Geddes, J., McCartney, S., Burchiel, K.J.: Cost analysis of awake versus asleep deep brain stimulation: a single academic health center experience. *J. Neurosurg.* 124. 1517–1523 (2016)

105. LaHue, S.C., Ostrem, J.L., Galifianakis, N.B., San Luciano, M., Ziman, N., Wang, S., Racine, C.A., et al.: Parkinson's disease patient preference and experience with various methods of DBS lead placement. *Parkinsonism Relat. Disord.* 41. 25–30 (2017)

106. Nakajima, T., Zrinzo, L., Foltynie, T., Olmos, I.A., Taylor, C., Hariz, M.I., Limousin, P.: MRI-Guided Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation without Microelectrode Recording: Can We Dispense with Surgery under Local Anaesthesia? *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 89. 318–325 (2011)

107. Tsai, S.-T., Chen, T.-Y., Lin, S.-H., Chen, S.-Y.: Five-Year Clinical Outcomes of Local versus General Anesthesia Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Park. Dis.* 2019. 1–8 (2019)

108. Brodsky, M.A., Anderson, S., Murchison, C., Seier, M., Wilhelm, J., Vederman, A., Burchiel, K.J.: Clinical outcomes of asleep vs awake deep brain stimulation for Parkinson disease. *Neurology* 89. 1944–1950 (2017)

109. Chen, T., Mirzadeh, Z., Chapple, K., Lambert, M., Ponce, F.A.: Complication rates, lengths of stay, and readmission rates in “awake” and “asleep” deep brain stimulation. *J. Neurosurg.* 127. 360–369 (2016)

110. Wellek, S., Blettner, M.: Establishing Equivalence or Non-Inferiority in Clinical Trials. *Dtsch. Aerzteblatt Online* (2012)

111. Altman, D.G., Bland, J.M.: Statistics notes: Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ* 311. 485–485 (1995)

112. Greene, W.L., Concato, J., Feinstein, A.R.: Claims of Equivalence in Medical Research: Are They Supported by the Evidence? *Ann. Intern. Med.* 132. 715 (2000)

113. Goetz, C.G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G.T., Counsell, C., Giladi, N., et al.: Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging

Scale: Status and Recommendations. *Mov. Disord.* 19. 1020–1028 (2004)

114. S. Fahn, C. D. Marsden, M. Goldstein, D. B. Calne (eds.) *Recent developments in Parkinson's disease. Volume II*. Macmillan Healthcare Information. Florham Park 1987.

115. Fine, J., Duff, J., Chen, R., Hutchison, W., Lozano, A.M., Lang, A.E.: Long-Term Follow-up of Unilateral Pallidotomy in Advanced Parkinson's Disease. *N. Engl. J. Med.* 342. 1708–1714 (2000)

116. Goetz, C.G., Blasucci, L., Stebbins, G.T.: Switching dopamine agonists in advanced Parkinson's disease: Is rapid titration preferable to slow? *Neurology* 52. 1227–1227 (1999)

117. Korczyn, A.D., Brunt, E.R., Larsen, J.P., Nagy, Z., Poewe, W.H., Ruggieri, S.: A 3-year randomized trial of ropinirole and bromocriptine in early Parkinson's disease. *Neurology* 53. 364–364 (1999)

118. Tomlinson, C.L., Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R., Clarke, C.E.: Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 25. 2649–2653 (2010)

119. Richter, P., Werner, J., Heerlein, A., Kraus, A., Sauer, H.: On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology* 31. 160–168 (1998)

120. Schneider, F., Härter, M.: S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression – Kurzfassung. (2017)

121. Arnau, R.C., Meagher, M.W., Norris, M.P., Bramson, R.: Psychometric evaluation of the Beck Depression Inventory-II with primary care medical patients. *Health Psychol.* 20. 112–119 (2001)

122. Llebaria, G., Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., Gironell, A., Martínez-Corral, M.: Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 23. 1546–1550 (2008)

123. Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., Pillon, B.: The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 55. 1621–1626 (2000)

124. Hurtado-Pomares, M., Terol-Cantero, M.C., Sánchez-Pérez, A., Leiva-Santana, C., Peral-Gómez, P., Valera-Gran, D., Navarrete-Muñoz, E.M.: Measuring executive dysfunction in Parkinson's disease: Reliability and validity of the Spanish version of Frontal Assessment Battery (FAB-E). *PLOS ONE* 13. e0207698 (2018)

125. Schrag, A., Sampaio, C., Counsell, N., Poewe, W.: Minimal clinically important change on the unified Parkinson's disease rating scale. *Mov. Disord.* 21. 1200–1207 (2006)

126. Cohen, J.: A power primer. *Psychol. Bull.* 112. 155–159 (1992)

127. Weaver, F.M.: Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 301. 63 (2009)
128. Sutcliffe, A.J., Mitchell, R.D., Gan, Y.C., Mocroft, A.P., Nightingale, P.: General anaesthesia for deep brain stimulator electrode insertion in Parkinson's disease. *Acta Neurochir. (Wien)* 153. 621–627 (2011)
129. Pavlin, D.J., Rapp, S.E., Polissar, N.L., Malmgren, J.A., Koerschgen, M., Keyes, H.: Factors Affecting Discharge Time in Adult Outpatients: *Anesth. Analg.* 87. 816–826 (1998)
130. Kumar, R., Lozano, A.M., Kim, Y.J., Hutchison, W.D., Sime, E., Halket, E., Lang, A.E.: Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 51. 850–855 (1998)
131. Krack, P., Pollak, P., Limousin, P., Hoffmann, D., Xie, J., Benazzouz, A., Benabid, A.-L.: Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 121. 451–457 (1998)
132. Ardouin, C., Voon, V., Worbe, Y., Abouazar, N., Czernecki, V., Hosseini, H., Pelissolo, A., et al.: Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov. Disord.* 21. 1941–1946 (2006)
133. Kasemsuk, C., Oyama, G., Hattori, N.: Management of impulse control disorders with deep brain stimulation: A double-edged sword. *J. Neurol. Sci.* 374. 63–68 (2017)
134. Haegelen, C., Rouaud, T., Darnault, P., Morandi, X.: The subthalamic nucleus is a key-structure of limbic basal ganglia functions. *Med. Hypotheses* 72. 421–426 (2009)
135. Voon, V., Kubu, C., Krack, P., Houeto, J.-L., Tröster, A.I.: Deep brain stimulation: Neuropsychological and neuropsychiatric issues. *Mov. Disord.* 21. S305–S327 (2006)
136. Okun, M.S., Green, J., Saben, R., Gross, R., Foote, K.D., Vitek, J.L.: Mood changes with deep brain stimulation of STN and GPi: results of a pilot study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 74. 1584–1586 (2003)
137. Jiang, J., Dong, Y., Huang, W., Bao, M.: General anesthesia exposure and risk of dementia: a meta-analysis of epidemiological studies. *Oncotarget* 8. 59628–59637 (2017)
138. Seitz, D.P., Shah, P.S., Herrmann, N., Beyene, J., Siddiqui, N.: Exposure to general anesthesia and risk of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 11. 83 (2011)
139. Kostic, V.S., Agosta, F., Pievani, M., Stefanova, E., Jecmenica-Lukic, M., Scarale, A., Spica, V., et al.: Pattern of brain tissue loss associated with freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology* 78. 409–416 (2012)

140. Yao, Z., Shao, Y., Han, X.: Freezing of gait is associated with cognitive impairment in patients with Parkinson disease. *Neurosci. Lett.* 656. 126–130 (2017)
141. Heremans, E., Nieuwboer, A., Spildooren, J., Vandebossche, J., Deroost, N., Soetens, E., Kerckhofs, E., et al.: Cognitive aspects of freezing of gait in Parkinson's disease: a challenge for rehabilitation. *J. Neural Transm.* 120. 543–557 (2013)
142. Krack, P., Pollak, P., Limousin, P., Benazzouz, A., Deuschl, G., Benabid, A.-L.: From off-period dystonia to peak-dose chorea: The clinical spectrum of varying subthalamic nucleus activity. *Brain* 122. 1133–1146 (1999)
143. Baizabal-Carvallo, J.F., Jankovic, J.: Movement disorders induced by deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat. Disord.* 25. 1–9 (2016)
144. Moreau, C., Defebvre, L., Destee, A., Bleuse, S., Clement, F., Blatt, J.L., Krystkowiak, P., et al.: STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. *Neurology* 71. 80–84 (2008)
145. Xie, T., Vigil, J., MacCracken, E., Gasparaitis, A., Young, J., Kang, W., Bernard, J., et al.: Low-frequency stimulation of STN-DBS reduces aspiration and freezing of gait in patients with PD. *Neurology* 84. 415–420 (2015)
146. Constantoyannis, C., Berk, C., Honey, C.R., Mendez, I., Brownstone, R.M.: Reducing Hardware-Related Complications of Deep Brain Stimulation. *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.* 32. 194–200 (2005)
147. Samura, K., Miyagi, Y., Okamoto, T., Hayami, T., Kishimoto, J., Katano, M., Kamikaseda, K.: Short circuit in deep brain stimulation: Clinical article. *J. Neurosurg.* 117. 955–961 (2012)
148. Blomstedt, P., Hariz, M.I.: Hardware-related complications of deep brain stimulation: a ten year experience. *Acta Neurochir. (Wien)* 147. 1061–1064 (2005)
149. Rolston, J.D., Englot, D.J., Starr, P.A., Larson, P.S.: An unexpectedly high rate of revisions and removals in deep brain stimulation surgery: Analysis of multiple databases. *Parkinsonism Relat. Disord.* 33. 72–77 (2016)
150. Kim, J.Y.S., Khavanin, N., Rambachan, A., McCarthy, R.J., Mlodinow, A.S., De Oliveria, G.S., Stock, M.C., et al.: Surgical Duration and Risk of Venous Thromboembolism. *JAMA Surg.* 150. 110 (2015)
151. Lai, E., Bryant, M., Luo, P., Follett, K., Stern, M., Reda, D., Weaver, F.: Risk of Falls in Parkinson's Disease after Deep Brain Stimulation. *Neurology* 80. P04.184 (2013)

## **7 Danksagungen**

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

## 8 Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

*Einfluss der Narkoseform auf das klinische Ergebnis der Tiefen Hirnstimulation bei idiopathischem Parkinsonsyndrom*

in der Klinik für Neurologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität mit Unterstützung durch PD Dr. med. Imke Galazky ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 14.12.2022

Unterschrift



## **9 Curriculum vitae**

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

## 10 Anhang

Item (Einheit)	Präoperativ			3 Monate postoperativ			12 Monate postoperativ		
	LA	ITN	p-Wert	LA	ITN	p-Wert	LA	ITN	p-Wert
<b>UPDRS III</b>	14,46	16,70	0,182	13,98	14,65	0,703	13,47	14,68	0,448
<b>Off-Zeit (%)</b>	33,36	35,00	0,794	1,48	15,00	<b>0,015</b>	3,17	0,00	0,191
<b>LED (mg)</b>	939,83	1153,13	0,057	242,65	447,54	<b>0,008</b>	337,04	527,10	<b>0,003</b>
<b>BDI</b>	10,79	8,20	0,082	7,50	9,00	0,375	10,50	8,60	0,399
<b>MDRS</b>	140,25	140,14	0,343	139,46	138,48	0,393	139,23	138,23	0,571
<b>FAB</b>	16,56	16,35	0,890	16,18	15,41	0,250	16,23	14,91	0,059

**Tabelle 7: Durchschnittswerte zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten**

Analog zu Tabelle 3. Die Diskrepanzen zwischen Tabelle 3 und dieser Tabelle entstehen dadurch, dass für die Berechnung der Differenz zur Baseline immer beide Werte prä- und drei bzw. zwölf Monate postoperativ vorhanden sein müssen