

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum für Neurologie und Neurochirurgie
Klinik für Neurochirurgie
Direktor: Prof. Dr. Volker Seifert

**Tiefe Hirnstimulation - Vorhersage intraoperativer
Stimulationsnebenwirkungen durch motorisch evozierte
Potentiale im Vergleich zur Traktographie**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Valerie Spenger

aus Weißenburg i. Bay.

Frankfurt am Main, 2020

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	Priv.-Doz. Dr. Lutz Weise
Korreferentin:	Prof. Dr. Elke Hattingen
Tag der mündlichen Prüfung:	05.03.2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung.....	7
1.1. Tiefe Hirnstimulation zur Behandlung von Bewegungsstörungen.....	7
1.1.1. Entwicklung und Geschichte	7
1.1.2. Zielstrukturen	9
1.1.3. Operative Risiken und Nebenwirkungen.....	13
1.1.4. Ausblick auf zukünftige Entwicklungen der THS	14
1.1.5. Intraoperative Teststimulation.....	15
1.1.6. Intraoperative Ableitung motorisch evozierter Potentiale	16
1.1.7. Poltestung.....	17
1.2. Traktographie	18
1.3. Bewegungsstörungen und Indikationen der THS im Überblick	19
1.3.1. Idiopathisches Parkinson-Syndrom (Morbus Parkinson)	19
1.3.2. Essentieller Tremor.....	23
1.3.3. Dystonie	25
1.4. Fragestellung	29
1.4.1. Primäre Fragestellung.....	29
1.4.2. Sekundäre Fragestellung	29
2. Material und Methoden	30
2.1. Studiendesign	30
2.2. Ein- und Ausschlusskriterien.....	30
2.3. Präoperative Vorbereitungen.....	30
2.4. Ablauf der Tiefen Hirnstimulation	31
2.4.1. Zielpunktfindung.....	32
2.4.2. CT-Bildgebung und endgültige Planung des Zugangsweges	36
2.4.3. Patientenlagerung und stereotaktischer Zugang	37
2.4.4. Mikroelektrodenableitung	37
2.4.5. Makroelektrodenableitung	39

2.4.6.	Generatorimplantation.....	41
2.4.7.	Intraoperative Messung motorisch evozierter Potentiale	42
2.5.	Navigierte transkranielle Magnetstimulation und Traktographie	43
2.5.1.	Navigierte transkranielle Magnetstimulation	43
2.5.2.	Traktographie	45
2.6.	Abstandsmessung.....	46
2.7.	Postoperative Poltestung	48
2.8.	Statistische Auswertung	49
3.	Ergebnisse.....	50
3.1.	Deskriptive Statistik.....	50
3.1.1.	Patientenkollektiv.....	50
3.1.2.	Makrostimulation: Intraoperative Nebenwirkungsschwelle	50
3.1.3.	MEP-Schwellenwerte.....	53
3.1.4.	Elektrodenabstände zur motorischen Faserbahn	54
3.1.5.	Poltestung.....	57
3.2.	Interferenzstatistik: Lineare Regressionsanalyse	59
3.2.1.	Selektion der vorhandenen Datensätze	59
3.2.2.	Korrelation Nebenwirkungsschwelle und MEP	61
3.2.3.	Korrelation Nebenwirkungsschwelle und Faserbahnabstand	64
3.2.4.	Korrelation Nebenwirkungsschwelle und Poltestung.....	65
4.	Diskussion	67
4.1.	Intraoperative Nebenwirkungsschwelle und MEP	67
4.2.	Intraoperative Nebenwirkungsschwelle und Traktographie.....	73
4.3.	Intraoperative Nebenwirkungsschwelle und Poltestung	75
5.	Zusammenfassung.....	78
6.	Abstract	79
	Literaturverzeichnis	80
	Abbildungsverzeichnis	103
	Tabellenverzeichnis	105

Anhang.....	106
Danksagung	112
Lebenslauf.....	113
Schriftliche Erklärung.....	114

Abkürzungsverzeichnis

CT	<i>Computertomographie</i>
DTI.....	<i>Diffusions Tensor Bildgebung</i>
FA	<i>Fraktionierte Anisotropie</i>
GPi.....	<i>Globus pallidus internus</i>
IPS	<i>idiopathisches Parkinson-Syndrom</i>
MEP.....	<i>Motorisch evozierte Potentiale</i>
MRT.....	<i>Magnetresonanztomographie</i>
MSAP.....	<i>Muskelsummenaktionspotential</i>
nTMS.....	<i>navigierte transkranielle Magnetstimulation</i>
ROI	<i>region of interest</i>
STN.....	<i>Nucleus subthalamicus</i>
THS.....	<i>Tiefe Hirnstimulation</i>
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
VIM	<i>Nucleus ventralis intermedius</i>

1. Einleitung

1.1. Tiefe Hirnstimulation zur Behandlung von Bewegungsstörungen

Bei der tiefen Hirnstimulation (THS) werden mithilfe stereotaktischer Verfahren Stimulationselektroden in zuvor definierte Zielgebiete des Gehirns eingebracht. Es handelt sich um ein neuromodulatives Verfahren, bei dem ein an die Elektroden angeschlossener Schrittmacher Stromimpulse aussendet. Diese führen zu einer Modulation zentraler Netzwerke.¹ Der genaue Wirkmechanismus ist bis heute noch nicht vollumfänglich verstanden. Bekannt ist, dass der Mechanismus komplexer ist als nur die ursprünglich angenommene Hemmung oder Aktivierung von Neuronen der Basalganglienschleife.²

Die THS stellt eine Behandlungsoption für verschiedene neuropsychiatrische Erkrankungen dar und ist in Deutschland als Therapieverfahren für das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS), den Essentiellen Tremor, Dystonie, Epilepsie und Zwangsstörungen zugelassen.³ Die Anwendung als Therapieverfahren anderer psychiatrischer Krankheitsbilder, wie zum Beispiel der Depression, ist Gegenstand aktueller Forschung.⁴

Weltweit haben bisher mehr als 160.000 Patienten eine THS erhalten.⁵ Die Firma Medtronic gibt an, dass seit dem Jahr 1995 weltweit über 140.000 ihrer THS-Systeme implantiert worden seien.⁶ Alleine in Deutschland werden jedes Jahr circa 700 tiefe Hirnstimulationen bei Patienten mit Bewegungsstörungen durchgeführt.⁷ Um durch die Stimulation einen optimalen therapeutischen Effekt zu erreichen, ist eine möglichst präzise Implantation der Stimulationselektroden unumgänglich.

1.1.1. Entwicklung und Geschichte

Die Grundlage zur Durchführung der THS bilden stereotaktische Systeme mithilfe derer zuvor definierte Zielgebiete im Gehirn erreicht werden können. Ein solches System wurde erstmals 1906 von Horsley und Clarke entwickelt und vorgestellt.⁸ Die stereotaktischen Systeme wurden zunächst für Tierexperimente genutzt. Spiegel et al. stellten 1947 ein System vor, das für Operationen am Menschen vorgesehen war,⁹ und

zum Beispiel zur Behandlung der Bewegungsstörung Chorea Huntington eingesetzt wurde.^{9,10} Weitere Versuche die chronische Stimulation durch stereotaktisch eingebrachte Elektroden als Therapieverfahren zu nutzen, erfolgten in den 1950er Jahren bei psychiatrischen Erkrankungen und Epilepsie.¹¹⁻¹³

Den Grundstein für die THS als Behandlungsoption bei Bewegungsstörungen legte 1987 eine Grenobler Forschungsgruppe um Benabid und Pollak.¹⁴ Sie publizierten den Fall eines Patienten mit Parkinson und beidseitigem Tremor, bei welchem durch die kontinuierliche Stimulation im Nucleus ventralis intermedius (VIM) des Thalamus auf der einen Hirnhälfte und der zusätzlich durchgeführten Thalamotomie auf der anderen Hirnhälfte eine beidseitige Tremorreduktion erreicht werden konnte. Als Vorteil der reversiblen und anpassbaren Stimulation wurde ein geringeres Auftreten von Nebenwirkungen, vor allem im Vergleich zur bilateralen Thalamotomie, gesehen.¹⁵ Etwa zur gleichen Zeit präsentierten Laitinen et al. die Pallidotomie,¹⁶ welche sich zur Standardmethode der chirurgischen Behandlung eines Parkinson-Syndroms entwickelte.¹¹ Mit diesem Verfahren konnte im Falle eines Parkinson-Syndroms eine Reduktion aller Kardinalsymptome sowie von Fluktuationen oder Dyskinesien erreicht werden.^{11,16,17} Durch die THS im VIM konnte dagegen nur eine Tremorreduktion erreicht werden weswegen sich das Verfahren zunächst nicht durchsetzen konnte.¹⁷ Erst in den 1990er Jahren wurde der Weg der THS als chirurgisches Standardverfahren bei der Behandlung von Bewegungsstörungen geebnet: So beschrieben Bergman et al. erstmals die Beteiligung des Nucleus subthalamicus (STN) an der Pathophysiologie des Parkinson-Syndroms als auch die Besserung der klinischen Symptomatik bei Läsion des STN in Affen.¹⁸ 1993 und 1994 erfolgten die ersten stereotaktisch durchgeführten Stimulationen des STN bei Patienten mit Parkinson-Syndrom.^{19,20} In einer ersten Langzeitstudie mit einem Follow-Up von einem Jahr konnte 1998 neben Reduktion der Levodopa-Dosis auch eine anhaltende Reduktion der Symptomatik nach THS im STN beschrieben werden.²¹ Daraufhin wurde die THS im STN zu einem Standardverfahren zur Behandlung des Parkinson-Syndroms und verdrängte die Pallidotomie.¹¹ Zur Behandlung der Dystonie wurde erfolgreich die Stimulation des Globus pallidus internus (GPi) publiziert,^{22,23} während die Stimulation des VIM der Tremorbehandlung vorbehalten war.¹¹

1.1.2. Zielstrukturen

Etablierte Zielgebiete der THS zur Behandlung von Bewegungsstörungen sind aktuell der VIM des Thalamus, der STN und der GPI. Zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen sind derzeit auch weitere Zielgebiete wie der Nucleus accumbens oder Kerngebiete des Thalamus Teil der Forschung.³

Die nachfolgende Abbildung dient der Veranschaulichung der Lagebeziehungen, welche in den folgenden Abschnitten näher beschrieben werden^{24,25}:

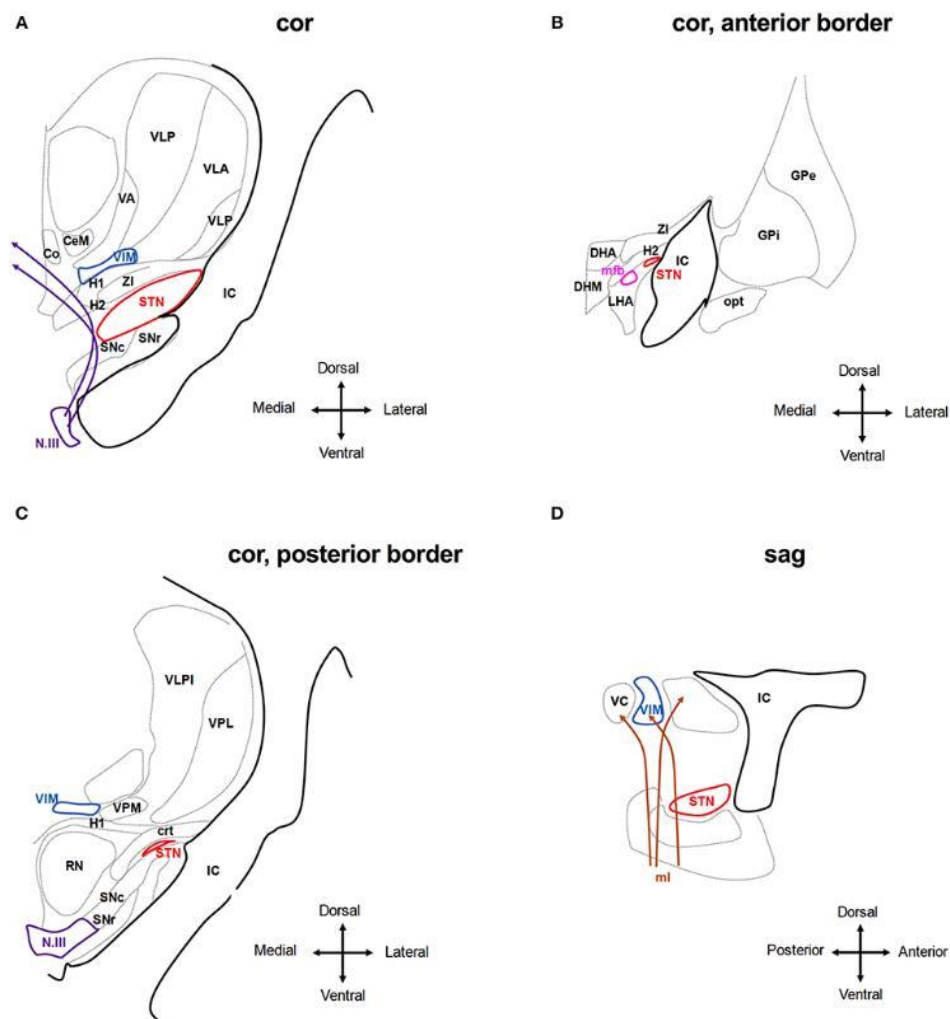


Abbildung 1 Anatomische Beziehungen von STN und VIM zu benachbarten Strukturen. A-C: koronarer Grundriss, D: sagittaler Grundriss durch die Basalganglien auf Höhe von STN und VIM. Co: Nucleus commissuralis; CeM: Nucleus centralis medialis thalami; VA: Nucleus ventralis anterior thalami; VC: Nucleus ventralis caudalis thalami; VLP: Nucleus ventralis posterolateralis; VPM: Nucleus ventralis posteromedialis; IC: Capsula Interna; SNr: Substantia nigra Pars reticularis; SNc: Substantia nigra Pars compacta; H1, H2, H1 und H2 Forel-Feld; ZI: Zona incerta; N.III: Kern des dritten Hirnnerven N. oculomotorius; DHA: dorsaler Hypothalamus; DHM: Nucleus dorsomedialis hypothalami; LHA: lateraler Hypothalamus; mfb: mediales Vorderhirnbündel; opt: Tractus opticus; RN: Nucleus ruber; crt: Tractus cerebello-rubro-thalamicus (übernommen von Koeglsperger et al. 2019²⁴; angepasst nach Mai et al. 2015²⁵)

Die optimale Positionierung der Stimulationselektrode innerhalb des gewünschten Zielgebietes ist wichtig, da hierdurch das Risiko stimulationsinduzierter Nebenwirkungen durch Stimulation von nahegelegenen Faserbahnen oder Kernen gesenkt werden kann.²⁶

1.1.2.1. Nucleus ventralis intermedius thalami

Der VIM (auch Nucleus ventrolateralis posterior genannt) ist ein motorischer Kern des Thalamus. Er erhält spinale und zerebelläre Afferenzen, welche zum Motorkortex weitergeleitet werden.²⁷ In dessen Nähe befinden sich angrenzend weitere Thalamuskern, wie zum Beispiel der Nucleus ventralis caudalis oder der Ncl. ventralis oralis posterior. Weiterhin finden sich lateral die Capsula interna mit ihren corticospinalen Bahnen, medial der Nucleus commissuralis, ventral die Zona incerta sowie die Forel-Felder.^{24,28} Für eine bildliche Übersicht siehe Abbildung 1.

Die gewünschte Elektrodenlage befindet auf der Grundseite des Kerns, wo sich die somatotop geordneten Fasern der Hand befinden.³ Es sollte dabei auf einen Abstand der Elektrodenspitze von ≥ 2 mm zum benachbarten Nucleus ventralis caudalis geachtet werden, um stimulationsinduzierte Parästhesien zu vermeiden.^{3,28,29} Diese können auch bei einer zu posterioren Lage der Elektrode nahe am Lemniscus medialis auftreten.³⁰ Essentiell zur Kontrolle der korrekten Elektrodenlage im VIM ist die Durchführung einer intraoperativen Elektrophysiologie, um die verschiedenen Thalamuskern voneinander abgrenzen zu können, da dies mittels Magnetresonanztomographie (MRT) nicht zuverlässig möglich ist.^{29,31,32}

Bei Ausbreitung der Stimulation auf die Capsula interna sind Muskelkontraktionen beziehungsweise Dystonien²⁸ und auch Dysarthrie beziehungsweise Sprachstörungen²⁴ die Folge. Letztere können auch durch Stimulation von cerebello—thalamischen Faserbahnen auftreten.²⁴ Weitere Nebenwirkungen, die als Folge einer VIM-Stimulation beschrieben werden, sind Schluckstörungen,^{28,33} Gleichgewichts- und Gangstörungen sowie posturale Instabilität oder Ataxie. Letzteres ausgelöst durch Mitstimulation dentato-thalamischer Faserbahnen.^{24,33,34}

Der VIM als Zielpunkt der THS wird zur Behandlung des Essentiellen Tremors oder des idiopathischen Parkinson-Syndroms bei im Vordergrund stehendem Tremor genutzt, da

hiermit die beste Reduktion des Tremors erreicht werden kann. Andere Symptome wie Rigor oder Akinese werden dagegen nicht beeinflusst.³³ Im Langzeit-Verlauf konnte jedoch eine Toleranz an die VIM-Stimulation beobachtet werden, weswegen eine Anpassung der Stimulationsparameter im Verlauf nötig ist. Um dies zu vermeiden, kann zum Beispiel eine intermittierende Nutzung der Stimulation nur zur Tageszeit empfohlen werden.³⁵⁻³⁷ Aus diesen Gründen und auch wegen neuer Überlegungen, in denen nicht die Stimulation des VIM selbst, sondern der afferenten und efferenten Faserbahnen als relevant angesehen wird, wurden in Studien neue Zielpunkte untersucht: so wurden neue Zielgebiete wie die posteriore, subthalamische Region und die zugehörige Zona incerta mit Erfolg erprobt.³⁸ In verschiedenen Studien³⁹⁻⁴¹ wurde bereits eine signifikante Tremorreduktion beschrieben und im Langzeit-Follow-Up über 7 Jahre konnte sogar ein anhaltender Effekt ohne Einsetzen einer Tremortoleranz gezeigt werden.⁴² Barbe et al. beschrieben sogar eine bessere Reduktion des Tremors bei Stimulation der posterioren, subthalamischen Region im Vergleich zum VIM bei niedrigeren Stimulationsparametern.⁴³ Weiterhin wurde eine gute Reduktion des Tremors durch Stimulation des dentatorubrothalamischen Traktes beschrieben. Dabei fand sich eine Korrelation mit besserer Tremorreduktion bei niedrigerem Faserbahnabstand.⁴⁴⁻⁴⁷ Bisher wurde die Stimulation außerhalb des VIM jedoch noch nicht in die Leitlinien aufgenommen.⁴⁸

1.1.2.2. Globus pallidus internus

Der GPI ist ein Teil des Pallidum und zählt zu den Basalganglien. Das Pallidum erhält Afferenzen aus dem Striatum, STN und dem Thalamus. Eingebunden in die Basalganglienschleife unterdrückt der GPI die motorikfördernde Wirkung des Thalamus auf motorische Kortexareale nach Aktivierung durch den STN und wird selbst durch das Striatum gehemmt.⁴⁹ In der Nähe des GPI liegen zum einen der Globus Pallidus externus sowie das Putamen. Zum anderen finden sich ventral der Tractus opticus, durch dessen Stimulation es zu Lichtwahrnehmungen, sogenannten Phosphenen, kommt.^{26,28} Medial befinden sich die Capsula interna, die Zona incerta und das mediale Vorderhirnbündel.^{24,25} Die Stimulation der Faserbahnen innerhalb der Capsula interna führt auch hier zu Muskelkontraktionen und Dysarthrie.^{24,50} Weiterhin wurden Übelkeit

und Schwindel²⁶ als Nebenwirkungen beschrieben. Ziel ist die Platzierung der Stimulationselektrode $\geq 2\text{mm}$ medial zum Globus pallidus externus sowie mit ausreichend Abstand zur Capsula interna und dem Tractus opticus.²⁹ Die genauen Lagebeziehungen können auch hier der Abbildung 1 entnommen werden.

Die Stimulation des GPi kann zur Behandlung von Dystonien,²³ aber auch zur Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms zur Reduktion von Dyskinesien genutzt werden.²⁸ In verschiedenen Studien wurden die Zielpunkte STN und GPi bei Patienten mit IPS verglichen: Follett et al.⁵¹ konnten keinen Vorteil bezüglich Lebensqualität, Verbesserung der ON-Phasen und Reduktion der OFF-Phasen finden, sodass beide Zielgebiete gleichwertig erscheinen. Eine vermehrte Reduktion von Off-Phasen durch Stimulation des STN wird dagegen von Otekerken et al. beschrieben.⁵² Beide Studien geben aber eine größere Reduktion der dopaminergen Medikation und niedrigere Stimulationseinstellungen der THS bei Stimulation des STN an. Letzteres ging mit einer längeren Lebensdauer der Batterie beziehungsweise des Impulsgenerators einher. Insgesamt stellt der GPi eine mögliche Alternative zum STN als Stimulationsort bei der THS bei Parkinson-Syndrom dar.⁵³ Darüber hinaus wird die Stimulation des GPi zur Reduktion von Tics beim Tourette-Syndrom angewendet.⁵⁴

1.1.2.3. Nucleus subthalamicus

Der STN ist ventromedial des Pallidum gelegen und kann in verschiedene Kerngebiete unterteilt werden. Als Zielpunkt für die THS zur Behandlung von Bewegungsstörungen dient der dorsolaterale, motorische Teil des Kerns. Der ventromediale, limbische Teil des Kerns wird zur Behandlung von Zwangserkrankungen mittels THS erforscht.⁵⁵ Der STN ist Teil der Basalganglienschleife, wobei er durch Aktivierung des GPi eine motorikhemmende Funktion aufweist.⁴⁹

Der STN ist ventral des Thalamus, lateral des Nucleus ruber und medial-dorsal der Capsula interna gelegen. Außerdem befinden sich in seiner Nähe der obere Kleinhirnstiel, die Hirnnervenkerne des N. oculomotorius sowie der Hypothalamus, die Zona incerta und verschiedene Faserbahnen wie das mediale Vorderhirnbündel und cerebello-thalamische Fasern.^{24,28} Nebenwirkungen der Stimulation lassen sich teils diesen benachbarten Strukturen und deren Funktionen zuordnen: so werden

Parästhesien durch Stimulation sensorischer Faserbahnen wie des Lemniscus medialis oder sensorischer Thalamuskern beschrieben,⁵⁶⁻⁵⁸ während eine Stimulation der Capsula interna zu Muskelkontraktionen und Dysarthrie führt.^{28,57,58} Weitere beschriebene Nebenwirkungen sind Diplopie^{28,56,59} oder Blickwendung²⁴ und Sprechstörungen.^{56,60} Weiterhin kann es zu stimulationsinduzierten Dyskinesien²⁶ kommen und auch das vermehrte Auftreten von psychiatrischen Auffälligkeiten und Depression⁶¹ oder Impulskontrollstörungen wird diskutiert.^{24,26} Letzteres ist vermutlich erklärbar durch eine zu enge Elektrodenlage am limbischen Teil des Kerns.⁵⁵ Außerdem wurde bei Stimulation des STN eine Gewichtszunahme beobachtet, was vermutlich durch einen niedrigeren Kalorienverbrauch zu erklären ist.⁶²⁻⁶⁴

Die Stimulation des STN hat sich zur Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms etabliert, wenngleich wie oben beschrieben auch der GPi als Stimulationsziel in Frage kommt. Vorteil sind neben einer signifikanten Reduktion von On-Dyskinesien und Off-Dystonien auch eine größere Reduktion der dopaminergen Medikation im Vergleich zur Stimulation des GPi.²⁶ Weiterhin wurde die Stimulation des STN auch zur Behandlung von Dystonien untersucht, wobei in einem Follow-Up von 3 Jahren eine Reduktion der Dystonien beobachtet werden konnte.⁶⁵

1.1.3. Operative Risiken und Nebenwirkungen

Die Inzidenz von Nebenwirkungen, die direkt mit dem Operationsverfahren zusammenhängen, wird mit circa 11 % angegeben, wobei sich eine große Varianz zwischen den einzelnen Studien zeigt.⁵⁶ Die Mortalität ist insgesamt als gering anzusehen: In einer deutschen Übersichtsstudie wurde eine Mortalitätsrate von 0,4% (5/1183 Patienten) berichtet. Todesursachen waren hierbei intrakranielle Blutungen mit Folgekomplikationen (Pneumonie oder Lungenembolie), Pneumonie oder akutes Leberversagen.⁶⁶ Im Review von Kleiner-Fisman et al. wurde nur in zwei der 34 untersuchten Studien jeweils ein Todesfall in Zusammenhang mit einer postoperativen Lungenembolie angegeben.⁵⁶

Intrakranielle Blutungen traten im Durchschnitt von 11 untersuchten Studien in 2,9% der Fälle auf (Varianz von 0,4-6,9%), wobei nur in 1% der Fälle ein irreversibles neurologisches Defizit im Rahmen einer Blutung auftrat.⁶⁷ Venöse Infarzierungen

konnten durchschnittlich in 0,2% beobachtet werden.⁶⁷ Postoperative Infektionen wurden je nach Studie in 0-15% der operierten Fälle beschrieben. Die Schwankung lässt sich durch die unterschiedliche Definition einer Infektion erklären (Infektion des Implantates versus Entzündung der Wundränder).⁶⁷ In einer prospektiven Analyse an der Universität von Kalifornien, San Francisco wurde eine postoperative Infektion mit Beteiligung des Materials in 4,5% (19 von 420 der THS-Patienten) festgestellt, oberflächliche Wundinfektionen traten nur in 0,6% auf.⁶⁸ Hamani et al. gaben in Ihrer Übersichtsarbeit Infektionen der Implantate in 6,1% der Fälle an, während Wundinfektionen in 1,3% der Patienten berichtet wurden.⁶⁹ Zudem wurden weitere operationsspezifische Nebenwirkungen wie epileptische Anfälle,^{33,40,70} falsche Platzierung oder Verschiebungen der Elektroden beziehungsweise Elektrodenbruch beobachtet.^{33,34,40,70,71}

1.1.4. Ausblick auf zukünftige Entwicklungen der THS

Aktuell wird die THS als Therapieverfahren für weitere Erkrankungen erprobt: So konnte in einer ersten Studie bei Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien eine Verringerung der Anfallsrate bei Stimulation der anterioren Thalamuskern auch im Langzeitverlauf gezeigt werden.^{72,73} Die Therapie ist laut Leitlinie zwar in Europa verfügbar, aber nur speziellen Zentren vorbehalten. Weiterhin werden neue Stimulationsorte wie der Nucleus accumbens oder der Hippocampus in Studien bei Epilepsiepatienten beschrieben.⁷⁴ Weitere neue Anwendungsmöglichkeiten bei psychiatrischen Erkrankungen sind aktuell noch in der Forschung, so zum Beispiel beim Gilles de la Tourette-Syndrom, therapierefraktären Depressionen oder Zwangserkrankungen.⁷⁵

Um die Behandlung von Gangstörungen beziehungsweise Freezing im Rahmen des Parkinson-Syndroms zu verbessern, wurde die Stimulation des pedunculo-pontinen Nucleus im Hirnstamm versucht.^{76,77} Bisher gibt es hierzu wegen diskrepanter Resultate und höherem operativem Risiko aber noch keine Empfehlungen.⁵⁵ Ebenso rückte die Substantia nigra als Zielpunkt in den Fokus, wobei auch hier keine zufriedenstellenden Ergebnisse erreicht werden konnten.⁷⁸ Eine neue Studie aus 2019 zeigte an einer kleinen Patientenkohorte von 6 Patienten eine Verbesserung der Gangstörung bei Parkinson bei

simultaner Stimulation von STN und Substantia nigra.⁷⁹ Weitere Studien werden in diesem Bereich nötig sein, um einen Benefit der neuen Zielpunkte gegenüber den etablierten Zielpunkten zu zeigen.

Um die Effizienz der Tiefen Hirnstimulation zu steigern, befinden sich außerdem neue Stimulationsverfahren wie das „closed-loop“-Verfahren (adaptive DBS) in der Forschung und Entwicklung: Ziel ist eine Echtzeitanalyse und Ableitung neuronaler Oszillationen über die Stimulationselektrode, um bei fehlendem Therapieansprechen eine automatische Optimierung der Stimulationsparameter vorzunehmen.^{80,81} Die neue Generation der Stimulatoren kann bereits lokale Feldpotentiale aufzeichnen und dieses Verfahren theoretisch umsetzen.⁸²

1.1.5. Intraoperative Teststimulation

Um die Position der Stimulationselektrode zu optimieren und stimulationsinduzierte Nebenwirkungen zu reduzieren, kommen neben der präoperativen Bildgebung in der Mehrheit der Zentren zusätzlich elektrophysiologische Verfahren zum Einsatz.⁸³⁻⁸⁶ Allerdings wurde in diesem Rahmen auch ein leicht erhöhtes Risiko für Blutungen beschrieben⁵⁹ und andere Forschungsgruppen sehen in der Durchführung keinen Vorteil.⁸⁷

Zu den elektrophysiologischen Verfahren zählt zum einen die Mikroelektrodenableitung, wobei über verschiedene Zugangswege (Trajektorien) mehrere Testelektroden eingebracht werden. Die Lage der Zielstrukturen kann anhand der Ableitung spezifischer elektrophysiologischer Entladungsmuster erkannt werden.³ Ziel ist hierdurch eine Positionierung der Elektrode innerhalb des definierten Zielgebietes zu erreichen. Zum anderen kann zusätzlich oder auch ohne vorherige Mikroelektrodenableitung eine intraoperative Teststimulation, welche auch als Makrostimulation bezeichnet wird, durchgeführt werden.²⁹ Für diese ist eine Operation am wachen Patienten nötig, um den Effekt der Stimulation auf die klinische Symptomatik zu beurteilen und auch stimulationsinduzierte Nebenwirkungen beurteilen zu können. Außerdem muss ein „Off-Zustand“ vorliegen, um das Ansprechen auf die Stimulation während der intraoperativen Testung besser beurteilen zu können. Aus diesem Grund wird die dopaminerge Medikation vor der Operation soweit möglich

abgesetzt.⁸⁸ Zur Durchführung der intraoperativen Testung findet entweder die endgültige Stimulationselektrode oder der Makroelektrodenkontakt der Testelektrode Anwendung.²⁹ Vorteil der letzteren Methode ist, dass eine Stimulation in verschiedenen Trajektorien möglich ist, während bei Ableitung über die endgültige Stimulationselektrode normalerweise nur eine Testung im endgültigen Trajekt erfolgt, da diese durch einen größeren Durchmesser ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen aufweist.²⁹

Schwierig ist die Durchführung insbesondere bei Patienten mit ausgeprägter Off-Symptomatik, Dystonien, Angst oder schlechter Zusammenarbeit während der Operation. In Studien wird daher vermehrt das klinische Outcome nach THS in Allgemeinanästhesie getestet.^{87,89-91} Um unter Allgemeinanästhesie eine intraoperative Optimierung der Elektrodenlage vorzunehmen, könnten auch alternative Verfahren wie die DTI-Traktographie und die Ableitung Evozierter Potentiale oder intraoperative Bildgebung zum Einsatz kommen.^{92,93}

1.1.6. Intraoperative Ableitung motorisch evozierter Potentiale

Die Erregung zentraler motorischer Bahnen kann elektrophysiologisch als Muskelsummenaktionspotential (MSAP) in Form von motorisch evozierten Potentialen (MEP) an vordefinierten Muskeln abgeleitet werden.⁹⁴ Über die implantierten Stimulationselektroden kann im Rahmen der THS eine intraoperative Ableitung von MEP erfolgen. Hierbei kommt es durch einen Stromimpuls, der über die Stimulationselektrode abgegeben wird, zu einer subkortikalen Aktivierung schnell leitender, kortikospinaler Neurone der Pyramidenbahn auf Höhe der Capsula interna. Das MEP weist dabei eine um zwei bis drei Millisekunden kürzere Latenzzeit auf als das durch transkranielle Magnetstimulation abgeleitete MEP am selben Muskel.^{95,96}

Die Ableitung der Muskelantwort in Form eines MSAP beziehungsweise MEP erfolgt über Oberflächenelektroden, die über verschiedenen Muskeln angebracht werden, oder Nadelelektroden, welche in den Muskel eingebracht werden. Die Verwendung von Oberflächenelektroden bietet dabei den Vorteil die Gesamtantwort aller motorischen Einheiten eines Muskels erfassen zu können, während Nadelelektroden nur eine geringe

Anzahl motorischer Einheiten in direkter Nachbarschaft erfassen.⁹⁵ Um eine isolierte Muskelantwort eines Muskels ableiten zu können, sollten vor allem anatomisch isolierte Muskeln verwendet werden. An der oberen Extremität werden daher der M. biceps brachii, der M. abductor digiti minimi und der M. interosseus dorsalis I bevorzugt.⁹⁴ Weiterhin sind Ableitungen am Hypothenar möglich.⁹⁷ An der unteren Extremität werden vor allem der M. abductor hallucis und M. tibialis anterior verwendet. Bei Ableitung der mimischen Muskulatur werden der M. mentalis, M. nasalis oder auch M. orbicularis oculi präferiert. Die Sensitivität der Ableitung kann durch gleichzeitige Ableitung von Muskeln an oberer und unterer Extremität erhöht werden.⁹⁴

Bisher ist die Bestimmung der Evozierten Potentiale während der THS kein gängiges Verfahren und in Studien kaum untersucht: Ashby et al.⁹⁸ zeigten bereits 1998, dass durch die Stimulationselektroden eine Muskelkontraktion in der Elektromyographie beziehungsweise ein MEP abgeleitet werden kann und schlussfolgerten eine Aktivierung corticospinaler Neurone der Capsula interna. Sie zeigten in Ihrer Studie zudem, dass bei Stimulation über den distalsten Elektrodenpol eine niedrigere Stromstärke notwendig war, da dieser am nächsten zum corticospinalen Trakt gelegen war. Forster et al.⁹⁹ zeigten eine signifikante Korrelation zwischen den intraoperativ abgeleiteten MEP und den via Traktographie dargestellten Faserbahnen des corticospinalen Traktes.

1.1.7. Poltestung

Nach der Operation kann regelhaft ein sogenannter Setzeffekt, auch Mikroläsionseffekt genannt, beobachtet werden. Ursächlich ist vermutlich eine Inhibition des STN durch das Einsetzen der Elektrode, welche postoperativ zu einer spontanen Verbesserung der klinischen Symptome führt. Der Setzeffekt kann bis zu 3 Monate anhalten,¹⁰⁰ weswegen die Programmierung des Stimulators erst nach Nachlassen des Setzeffektes einige Tage bis Wochen nach der THS sinnvoll ist.¹⁰¹

Im Rahmen der Ersteinstellung erfolgt zunächst eine monopolare Austestung jedes einzelnen Elektrodenpoles. Hierbei werden bei langsamer Erhöhung der Stimulationsspannung das Ansprechen der Klinik und das Auftreten von Nebenwirkungen notiert.¹⁰² Die verschiedenen Symptome zeigen dabei ein

unterschiedliches Ansprechen auf die Stimulation: während Tremor, Rigor und phasische Dystonien zügig innerhalb von Sekunden bis Minuten auf die Stimulation ansprechen, können axiale Symptome, Akinese und tonische Dystonien Stunden bis Tage benötigen bis sich eine Verbesserung einstellt.²⁴ Anschließend an die Testung wird derjenige Elektrodenpol für die chronische Stimulation gewählt, welcher bei niedrigsten Stimulationsparametern den besten klinischen Effekt erzielt. Zu Beginn wird meist eine monopolare Einstellung gewählt, bei welcher ein Elektrodenpol gegen das Generatorgehäuse verschaltet wird. Bei unzureichendem Effekt ist auch eine bipolare Einstellung möglich.¹⁰³ Um eine möglichst gute Wirkung bei geringem Stromverbrauch des Generators zu gewährleisten, hat sich bei STN-Stimulation eine Impulsdauer von 60 μ s und eine Frequenz von 130 Hz etabliert. Die Spannung kann je nach Ansprechen des Patienten unterschiedlich gewählt werden. Für die Stimulation des GPi und VIM können ähnliche oder auch höhere Einstellungen verwendet werden.^{24,102}

Anschließend an die Ersteinstellung des Stimulators, welche im Verlauf regelmäßig überprüft werden sollte, erfolgt die Reduktion der medikamentösen Therapie, bei Parkinson Patienten mit Ziel einer Levodopa-Monotherapie.¹⁰⁴

1.2.Traktographie

Die Rekonstruktion des Verlaufes von Nervenfaserbahnen des Gehirns wird als Traktographie oder Fibertracking bezeichnet. Als Grundlage dient eine spezielle Sequenz der MRT, die Diffusions-Tensor-Bildgebung (diffusion-tensor-imaging, DTI). Es handelt sich um eine Modifikation der diffusionsgewichteten-Bildgebung (diffusion-weighted imaging, DWI). Hierbei macht man sich die Richtungsabhängigkeit (Anisotropie) bei der Diffusionsbewegung von Wassermolekülen zu Nutze, welche in verschiedenen Geweben unterschiedlich stark ausgeprägt ist.¹⁰⁵ In Nervenfaserbündeln der weißen Substanz wird die Bewegung der Wassermoleküle senkrecht zu den Fasern behindert, sodass eine vermehrte Bewegung parallel zum Verlauf der Nervenfasern resultiert.^{106,107} Spezielle Programme können nach Definition eines Startpunktes (region of interest, ROI) die Nervenfaserbahn durch Detektion der Hauptdiffusionsrichtung über die gesamte Länge rekonstruieren.¹⁰⁵ Die Fraktionierte Anisotropie (FA) stellt dabei ein Maß für die Anisotropie der Diffusion dar: ein Wert von 0 gleicht einer isotropen Diffusion, während

ein Wert von 1 eine vollständig anisotrope Diffusion darstellt.¹⁰⁸ Die DTI kann aber nur eine Hauptdiffusionsrichtung bestimmen, sodass es an Kreuzungsstellen von Faserbahnen zu Ungenauigkeiten kommen kann. Alternative Verfahren wie „High-angular-resolution-diffusion-imaging“ oder „diffusion spectrum imaging“ mit einer besseren Bildauflösung stehen zwar zur Verfügung, sind aber auch mit längeren Messzeiten verbunden und auch nicht an jedem gängigen MRT-Gerät verfügbar.¹⁰⁵ Die Traktographie wird bereits erfolgreich in der Tumorchirurgie eingesetzt.^{109,110} Wenige Arbeitsgruppen befassen sich zudem mit dem Einsatz im Rahmen der Tiefen Hirnstimulation^{111,112} insbesondere auch zur Auffindung des dentatorubralen Traktes bei Tremorpatienten.¹¹³

1.3. Bewegungsstörungen und Indikationen der THS im Überblick

„Als Bewegungsstörungen werden Syndrome bezeichnet, die mit einer Störung in der Initiation und Durchführung von willkürlicher und unwillkürlicher Motorik einhergehen.“¹¹⁴ Zu den hypokinetischen (bewegungsarmen) Formen zählen die Parkinson-Syndrome, während Tremor, Dystonie und weitere Erkrankungen wie das Restless-Legs-Syndrom oder Tics zu den hyperkinetischen (bewegungsreichen) Formen gerechnet werden.¹¹⁴

Im Folgenden wird auf die Bewegungsstörungen Morbus Parkinson, Essentieller Tremor und Dystonie näher eingegangen, da ihnen die Therapiemethode mittels Tiefer Hirnstimulation gemein ist und das Patientenkollektiv dieser Arbeit widerspiegelt.

1.3.1. Idiopathisches Parkinson-Syndrom (Morbus Parkinson)

“SHAKING PALSY (Paralysis Agitans)

Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellects being uninjured.”¹¹⁵

Schon im Jahre 1817 beschrieb James Parkinson in seinem wohl bekanntesten Werk *An Essay on the Shaking Palsy*¹¹⁵ die Symptome einer Krankheit, welche heute als idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS) bekannt ist. Es handelt sich um die häufigste Erkrankung im Formenkreis der hypokinetischen Bewegungsstörungen und zugleich um

die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach Morbus Alzheimer.¹¹⁶ Weltweit sind mehr als 6 Millionen Menschen an Parkinson erkrankt. Die Zahl der Erkrankten hat sich in den Jahren 1990-2016 mehr als verdoppelt sodass die Parkinson-Erkrankung die am schnellsten wachsende neurologische Erkrankung darstellte.¹¹⁷

Nach Hochrechnungen von 2016¹¹⁷ wird die Prävalenz für Deutschland auf ca. 162.000 und nach Campenhausen et al.¹¹⁸ auf 108-257/100.000 geschätzt. Die Deutsche Parkinson Gesellschaft gibt in Deutschland circa 400.000 Betroffene an.¹¹⁹ Die Inzidenz wird auf ca. 11-19/100.000 pro Jahr¹¹⁸ beziehungsweise 16-19/100.000 pro Jahr¹²⁰ geschätzt.

1.3.1.1. Diagnostik

Für das Stellen der Diagnose ist das Vorliegen einer Akinese beziehungsweise Bradykinese obligat. Weitere Kardinalsymptome wie Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität können in unterschiedlicher Ausprägung vorliegen. Neben den motorischen Symptomen können fakultativ auch nicht-motorische Symptome vorkommen.⁵³ Goldstandard für die klinische Diagnostik stellen die nach Hughes et al. 1992 definierten UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria dar, die ein dreistufiges Konzept zur Diagnosestellung vorsehen, welches in der nachfolgenden Grafik erläutert wird^{53,114,121}:

UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria
<i>Schritt 1: Diagnose eines Parkinson-Syndrom</i>
<ul style="list-style-type: none">- Bradykinese und- mind. eines der folgenden Symptome: Rigor, 4-6 Hz Ruhetremor, posturale Instabilität (nicht durch visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Störungen erklärbar)
<i>Schritt 2: Ausschlusskriterien für ein idiopathisches Parkinson Syndrom</i>
<ul style="list-style-type: none">- Rezidivierende Schlaganfälle in der Vorgeschichte, die mit einer schrittweisen Verschlechterung der Parkinson-Symptome einhergingen- Rezidivierende Schädel-Hirn-Traumata in der Vorgeschichte- Diagnostisch gesicherte Enzephalitis in der Vorgeschichte- Okulogyre Krise- Neuroleptika-Einnahme bei Beginn der Symptome- Mehr als ein Betroffener Verwandter- Anhaltende Remission- Streng einseitige Symptomatik nach 3 Jahren Krankheitsdauer- Supranukleäre Blickparese- Zerebelläre Zeichen- Frühe autonome Symptome oder frühe dementielle Entwicklung- Positives Babinski Zeichen- Tumor oder Hydrocephalus communicans in der cranialen CT- Kein Ansprechen auf hohe Dosen Levodopa (Malabsorption ausgeschlossen)- Kontakt zu MPTP (1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin)
<i>Schritt 3: Unterstützende Kriterien für ein idiopathisches Parkinson-Syndrom (drei oder mehr müssen für die definitive Diagnose vorliegen)</i>
<ul style="list-style-type: none">- Einseitiger Beginn- Vorhandener Ruhetremor- Fortschreitende Erkrankung- Persistierende Seitenasymmetrie- Sehr gutes Ansprechen (70-100%) auf Levodopa- Levodopa-induzierte Dyskinesien- Ansprechen auf Levodopa für mind. 5 Jahre und länger- Krankheitsverlauf von 10 Jahren und länger

Abbildung 2 UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria. Sie dienen der Diagnosestellung eines idiopathischen Parkinson Syndroms (übersetzt nach Hughes et al. 1992¹²¹)

Die Ausprägung und Schwere der Erkrankung kann mithilfe des Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)¹²² beziehungsweise der Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)^{123,124} und den Hoehn und Yahr-Stadien¹²⁵ festgehalten werden.⁵³

1.3.1.2. Therapie

Nach Diagnose der Erkrankung wird der Beginn einer medikamentösen Behandlung mit Levodopa, Dopaminagonisten oder auch MAO-B-Hemmern empfohlen.¹²⁶⁻¹²⁸ Im Verlauf kann die Therapie um folgende Kombinationspräparate ergänzt werden: NMDA-Antagonisten, MAO-Hemmer und COMT-Inhibitoren sowie gegebenenfalls Anicholinergika.^{53,129,130} Mit dem zeitlichen Fortschreiten der Erkrankung kommen zunehmend Wirkungsfluktuationen, Off-Phasen und Dyskinesien zum klinischen Beschwerdebild hinzu. Für die intensivierte Therapie bei fortgeschrittenem Parkinson-

Syndrom und Fluktuationen, wobei eine oral medikamentöse Therapie nicht mehr ausreichend ist, stehen Infusionen von Levodopa/Carbidopa intrajejunal oder Apomorphin subkutan sowie die THS zur Verfügung.⁵³ In der EuroInf2-Studie wurden erstmals alle drei Therapieformen verglichen, wobei in allen drei Gruppen eine signifikante Verbesserung in Lebensqualität, nicht-motorischen und motorischen Symptomen beobachtet werden konnte. Eine signifikante Reduktion der dopaminergen Therapie war dagegen nur in der THS-Gruppe möglich. In der Behandlung von Fluktuationen und Dyskinesien fand sich dagegen kein Unterschied.¹³¹

1.3.1.3. Tiefe Hirnstimulation bei idiopathischem Parkinson-Syndrom

Um unerwünschte Nebenwirkungen oder ein suboptimales Ansprechen auf die THS zu reduzieren, empfiehlt sich eine Patientenauswahl an spezialisierten Zentren, um eine korrekte Indikationsstellung zu gewährleisten.¹³² Dabei sollte die THS sorgfältig gegen andere Therapieverfahren abgewogen und ausgewählten Patienten in frühen Krankheitsstadien angeboten werden.¹³³ Die THS kommt demnach für folgende Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom in Frage^{53,62,134,135}:

- Vorliegen medikamentös nicht ausreichend behandelbarer Fluktuationen oder Dyskinesien mit Ansprechen auf Levodopa^{55,136} oder eines therapierefraktären Tremors (Indikation bei Patienten ≤ 60 Jahren bereits in den ersten drei Jahren nach Beginn von Fluktuationen oder Dyskinesien)
- Keine Frühsymptome einer Demenz; Ergebnis der kognitiven Testung mit der Mattis Demenz Skala¹³⁷ >130 Punkte
- Ausschluss von psychiatrischen Erkrankungen, sonstigen Komorbiditäten und neurochirurgischen Kontraindikationen

„Levodopa-resistente Symptome, vorwiegend axiale Symptome wie Dysarthrie, Freezing und posturale Instabilität sprechen hingegen nicht auf die DBS an und sind daher keine DBS-Indikation.“⁵⁵ Weiterhin zeigt sich ein besseres Ansprechen auf die Stimulation im jüngeren Patientenalter,¹³⁶ weswegen bei älteren Patienten die Indikation vorsichtig gestellt werden sollte.¹³⁸

Die EARLYSTIM-Studie zeigte eine Verbesserung der Klinik als auch der Lebensqualität bei Durchführung der THS bereits nach Auftreten erster Wirkungsfluktuationen in

frühen Krankheitsstadien.¹³⁹ Zu beachten ist jedoch, dass die Patienten nach strengen Kriterien ausgewählt und an erfahrenen, multidisziplinären Zentren behandelt worden waren.^{139,140} Eine anschließende Studie mit kleinerer Fallzahl schloss Patienten ohne Wirkungsfluktuationen in einem frühen Krankheitsstadium (IPS seit ≤ 4 Jahren) ein, wobei kein signifikanter Unterschied im UPDRS-III der THS-Gruppe zur Gruppe mit bestmöglicher dopaminergener Medikation festgestellt werden konnte.¹⁴¹

Mittlerweile gibt es mehrere Studien und auch Langzeitstudien, welche die Wirksamkeit der Tiefen Hirnstimulation und die Verbesserung der Off-Phasen, des UPDRS III sowie der Lebensqualität der Parkinson-Patienten belegen: So wurden in einem Review von 2006 34 dieser Studien zusammengefasst, welche ebendiese Verbesserungen zeigen konnten. Das mittlere Patientenalter betrug dabei 58 Jahre.⁵⁶ In einer randomisierten Studie verglichen Deuschl et al. über 6 Monaten das Outcome von THS-Patienten <75 Jahren mit Patienten, welche eine alleinige, bestmögliche Medikationstherapie erhalten hatten. Zusammenfassend konnte eine signifikante Verbesserung der Motorik im UPDRS-III als auch der Lebensqualität bei den THS-Patienten gezeigt werden.¹⁴² In zwei unabhängigen Langzeitstudien konnte ein Anhalten des Effektes über 5 Jahre gezeigt werden, ohne dass eine Erhöhung der dopaminergen Medikation nötig war. Durch das Fortschreiten der Parkinson-Erkrankung kam es aber zu einer Zunahme von Akinesie, posturaler Instabilität und Freezing sowie zusätzlich auch Dyskinesien.^{61,143}

1.3.2. Essentieller Tremor

Der Tremor im Allgemeinen ist definiert als eine unwillkürliche, rhythmisch-periodische Bewegung eines Körperteils. Vom pathologischen Tremor muss der physiologische Tremor abgegrenzt werden, welcher normalerweise nicht sichtbar ist und erst bei Müdigkeit oder Angst zum Vorschein kommt.¹⁴⁴ Der Tremor als Symptom ist Bestandteil verschiedener Syndrome und kann auch im Rahmen von Bewegungsstörungen oder anderer Erkrankungen auftreten: Beispiele wären der Essentielle Tremor, fokale Tremores, orthostatische Tremores, Holmes-Tremor und auch der Tremor im Rahmen eines Parkinson-Syndroms oder der Dystonie.¹⁴⁵

Die Klassifikation der Tremor-Erkrankungen erfolgt nach dem zwei-Achsen-Prinzip, wobei die erste Achse die klinische Symptomatik und die zweite Achse die Ätiologie

repräsentiert. Eine Zusammenfassung der Klassifikation wird in nachfolgender Abbildung dargestellt^{144,145}:

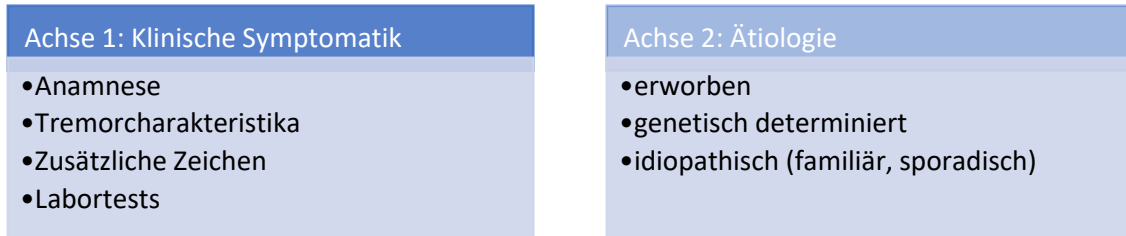


Abbildung 3 Klassifikation des Tremors basierend auf zwei Achsen (nach Bhatia et al.¹⁴⁴, Gövert et al.¹⁴⁵)

Eine Metaanalyse von 2010, in welcher Studien aus 19 Ländern eingeschlossen wurden, ergab für den Essentiellen Tremor eine Prävalenz von 0,9%, wobei sich eine erhöhte Prävalenz von 4,6% bei Personen älter als 64 Jahre zeigte.¹⁴⁶ Der Anstieg von Prävalenz und Inzidenz mit dem Alter konnte auch in einer Übersichtsarbeit von 2019 bestätigt werden.¹⁴⁷

1.3.2.1. Diagnostik

Die Diagnose wird primär über die klinische Untersuchung und Anamnese gestellt. Der Essentielle Tremor ist definiert als ein symmetrischer, bilateraler Aktionstremor der Hände, der seit mindestens 3 Jahren vorhanden sein muss. Zusätzlich kann auch ein Tremor an Kopf, Stimme oder den Beinen auftreten. Ausschlusskriterien wären das Vorhandensein anderer neurologischer Syndrome, wie Dystonie, Ataxie oder Parkinsonismus, aufgabenspezifische Tremores und ein plötzlicher Beginn sowie eine schrittweise Verschlechterung.^{144,148} Typischerweise handelt es sich um einen rhythmischen Tremor mit einer Frequenz zwischen 4-7 Hz.¹⁴⁹ Ein langer Verlauf, eine positive Familienanamnese und eine Reduktion des Tremors nach Alkoholkonsum können die Diagnose stützen, gehören aber nicht zu den neuen Diagnosekriterien.^{144,150} Zur Verlaufskontrolle werden von der Movement Disorder Society insgesamt fünf Tremorskalen empfohlen, darunter die Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale (FTMTRS), Bain and Findley Clinical Tremor Rating Scale und Bain and Findley Spirography Scale.¹⁵¹

1.3.2.2. Therapie des Essentiellen Tremor

Die Behandlung des Essentiellen Tremors erfolgt zunächst durch den Einsatz medikamentöser Therapie, wobei verschiedene Wirkstoffe eingesetzt werden können: Die erste Wahl stellen Primidon, ein Antikonvulsivum, und Propranolol, ein nicht-selektiver Beta-Blocker, dar.^{150,152-154} Propranolol gilt dabei als Erstlinientherapie bei jungen Patienten, während Primidon bei älteren Patienten bevorzugt wird.¹⁴⁸ Sollte eine Monotherapie nicht ausreichend wirksam sein, kann eine Kombination von Propranolol und Primidon zur Anwendung kommen.^{150,155} Jedoch sprechen zwischen 30-50% der Patienten nicht auf eine Therapie mit Primidon oder Propranolol an.^{154,156} In diesen Fällen kann ein Wechsel auf Topiramate^{157,158} oder Gabapentin¹⁵⁹ erfolgen, welche Medikamente der zweiten Wahl darstellen.^{150,153,154}

Die Indikation für eine Tiefe Hirnstimulation kann bei ungenügendem Ansprechen des Essentiellen Tremors auf eine medikamentöse Therapie gestellt werden.¹⁵³ Als Zielpunkt wird der VIM des Thalamus empfohlen.^{70,150,153,154} In mehreren Studien konnte hierdurch eine signifikante Reduktion des Tremors gezeigt werden.⁷¹ Im Langzeit-Follow-Up über 10-13 Jahre konnte zudem eine anhaltende Verbesserung des Tremors zwischen 37-48% auf der FTMTRS nachgewiesen werden.^{34,160}

Eine neue Therapiemöglichkeit, welche in Deutschland aber noch nicht zur Verfügung steht, ist die Thalamotomie mit fokussiertem Ultraschall. Diese kann jedoch nur einseitig durchgeführt werden, da ansonsten das Risiko einer interventionsbedingten Dysarthrie oder Gangstörung signifikant ansteigt.¹⁴⁸

1.3.3. Dystonie

Die Dystonie wurde erstmals 1911 unter anderem von Oppenheim beschrieben, der an vier Kindern eine eigenartige Krankheit bemerkte, die zu Muskelspasmen von Rumpf und Gliedmaßen sowie zu verdrehten Körperhaltungen führte. Weiterhin fiel ihm ein atypisches Gangbild und ein hypotoner oder hypertoner Muskeltonus je nach Aktivität des Patienten auf. Die Erkrankung benannte er mit dem Namen Dysbasia lordotica progressiva oder Dystonia musculorum deformans.¹⁶¹

Die Dystonien sind gekennzeichnet durch unwillkürliche, anhaltende oder intermittierende Muskelkontraktionen, die repetitive Bewegungen und abnorme, verdrehende Körperhaltungen zur Folge haben. Eine Verstärkung oder Auslösung durch Willkürbewegungen ist typisch, ebenso eine Verbesserung durch sensorische Tricks und auch das Sistieren während des Schlafes.^{162,163} Eine Dystonie kann entweder als eigenständige Krankheit, im Rahmen eines Krankheitssyndroms oder als Symptom einer anderen Erkrankung auftreten.

Da bislang ausreichende epidemiologische Daten fehlen und vermutlich viele Patienten bisher nicht diagnostiziert worden sind, ist die Erkrankung wahrscheinlich unterdiagnostiziert. Die Prävalenz der Primären Dystonie wird derzeit auf ca. 16.43/100.000 geschätzt.¹⁶⁴ Die Schätzung der Prävalenz für alle dystonen Erkrankungen liegt zwischen 40-50/100.000 Personen.^{165,166} In Deutschland sind schätzungsweise 160.000 Menschen an Dystonien erkrankt.¹⁶⁷

1.3.3.1. Diagnostik und Klassifikation

Die Diagnose wird anhand der klinischen Untersuchung und Anamnese gestellt.¹⁶⁸ Wichtig ist hierbei das Erkennen von dystonen Bewegungsmustern und abnormen Körperhaltungen. Zusätzlich kann auch ein Tremor auftreten.^{166,169} Da die Dystonien ein breites klinisches Bild bieten und manchmal nur sehr mild auftreten, ist eine Diagnose häufig erschwert. Spezielle Diagnosekriterien gibt es derzeit nicht.¹⁶⁸ Selbst bei den häufigsten Formen der Dystonie beträgt die Zeit von der Erstmanifestation bis zur Diagnosestellung vier bis sechs Jahre.¹⁷⁰ Die häufigsten Formen sind fokale und segmentale Dystonien, die im mittleren Erwachsenenalter beginnen und im Verlauf häufig in der Schwere zunehmen. Meist handelt es sich um kraniozervikale Dystonien.¹⁷¹ Weiterhin sind generalisierte Form bekannt, wobei zwischen idiopathischen Formen mit Beginn im Jugendalter und genetischen Formen mit Beginn in den ersten Lebensjahren unterschieden wird. An verschiedensten Muskeln des Körpers treten Hyperkinesen auf, die zu einer Muskelhypertrophie und einer Versteifung in bizarren Körperstellungen führen. Eine besondere Form der generalisierten Dystonien stellt die L-DOPA-sensitive Dystonie dar.¹⁷¹

Die Klassifikation der Dystonie erfolgt anhand von 2 Merkmalen: der klinischen Manifestation der Erkrankung und der Ätiologie.^{162,166} Im Rahmen der klinischen Manifestation spielen vor allem das Manifestationsalter, die Verteilung der unwillkürlichen Bewegungen nach Körperregion und das zeitliche Auftreten der Dystonie eine Rolle. Zusätzlich wird berücksichtigt, ob weitere Bewegungsstörungen oder neurologische beziehungsweise systemische Symptome auftreten, die nicht der Dystonie anrechenbar sind. In der Ätiologie lassen sich vererbte Formen der Dystonie von erworbenen abgrenzen. Weiterhin werden Formen, welcher eine Pathologie des Nervensystems zu Grunde liegt, unterschieden. Folgende Abbildung fasst die Klassifikationskriterien noch einmal zusammen¹⁶²:

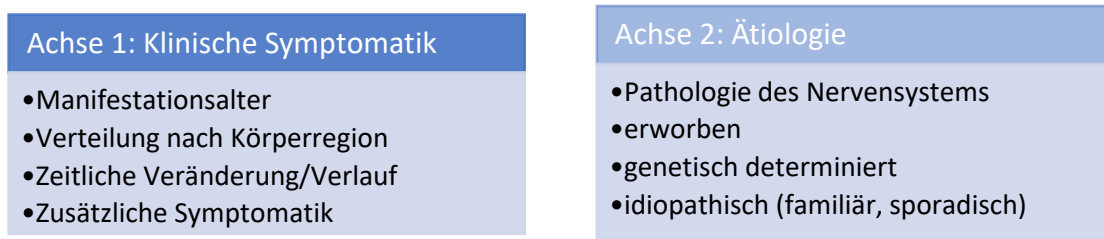


Abbildung 4 Klassifikation der Dystonie basierend auf zwei Achsen: klinische Manifestation und Ätiologie (angelehnt an Albanese A. 2013¹⁶²)

1.3.3.2. Therapie

Das therapeutische Vorgehen unterscheidet sich je nach vorliegender Form der Dystonie. Es stehen medikamentöse, lokale als auch chirurgische Verfahren zur Verfügung.

Bei generalisierten und multifokalen Dystonien ist eine medikamentöse Therapie die erste Wahl. Zur Anwendung kommen Anticholinergika wie Trihexyphenidyl¹⁷² oder Biperiden^{166,170,173}. In Einzelfällen kann auch eine Gabe von Benzodiazepinen, Antiepileptika oder Baclofen erwogen werden.^{165,170,174} Bei Vorliegen einer Levodopa-sensitiven Dystonie auf Grund einer Beeinträchtigung des Dopaminstoffwechsels ist eine Gabe von Levodopa indiziert. Auch einige sekundäre Dystonien zeigen ein Ansprechen auf Levodopa, weswegen ein Therapieversuch bei Beginn im Kindes- oder Jugendalter vorgenommen werden sollte.^{165,166}

Für fokale Dystonien oder primär zervikokranielle Dystonien ist eine lokale Behandlung mit Botulinumtoxin die erste Wahl^{168,169}: Zur Anwendung kommen Botulinumtoxin A oder Botulinumtoxin B, die die Freisetzung von Acetylcholin an der motorischen Endplatte und dadurch die neuromuskuläre Übertragung verhindern. Es resultiert ein Nachlassen der dystonen Verkrampfung wenige Tage nach Applikation. Da im Verlauf eine Reinnervation der Muskelfasern stattfindet, lässt der Therapieeffekt mit der Zeit allmählich nach. Sollte die Injektion von Botulinumtoxin nicht zum gewünschten Behandlungserfolg führen, kann auch hier eine medikamentöse Therapie mit Anticholinergika eingeleitet werden.¹⁶⁶

Bei schweren, primär generalisierten, segmentalen oder fokalen Dystonien, die medikamentös oder mit Botulinumtoxin nicht ausreichend eingestellt werden können, und eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität vorliegt, kann eine bilaterale Tiefe Hirnstimulation des GPI durchgeführt werden.^{165,168,169} In verschiedenen Studien konnte eine Besserung der Dystonie durch die THS nachgewiesen werden: So wurden in den Studien von Kupsch et al.¹⁷⁵ und Volkmann et al.¹⁷⁶ zwei verblindete Patientengruppen verglichen, wobei eine Gruppe nach Durchführung der THS zunächst für 3 Monate keine Stimulation erhielt. Die Scheinstimulation wurde nach 3 Monaten beendet und es erfolgte eine erneute klinische Beurteilung beider Gruppen nach 6 Monaten. In beiden Studien konnte ein signifikant besseres Outcome der THS-Gruppe nach 3 Monaten und der Scheinstimulation-Gruppe nach 6 Monaten anhand der Burke–Fahn–Marsden Dystonia Rating Scale¹⁷⁵ bzw. des Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale¹⁷⁶ gezeigt werden. Vidailhet et al. konnten eine Verbesserung von bis zu 50% in der Burke Fahn Marsden Dystonia Rating Scale 6 bis 12 Monate nach Operation sowie im Langzeitverlauf nach 3 Jahren nachweisen.^{177,178} Walsh et al. begleiteten Ihre Patienten 7-10 Jahre postoperativ, wobei sich eine anhaltende Verbesserung der Dystonien im Vergleich zu präoperativ finden ließ.¹⁷⁹

Zusammengefasst bietet die THS ein großes Potential zur Behandlung verschiedener Dystonie-Syndrome. Das Outcome hängt jedoch von verschiedenen Faktoren wie Alter bei Erstmanifestation, Verteilung und auch dem Vorliegen einer genetisch bedingten Dystonie ab.¹⁶⁸

1.4. Fragestellung

In der vorliegenden Dissertation wurde erarbeitet inwiefern die Ableitung von MEP oder die Traktographie genutzt werden können, um die intraoperativ abgeleitete Nebenwirkungsschwelle im Rahmen der Teststimulation vorausszusagen. Ziel war es zu beschreiben, ob diese Verfahren in Zukunft ergänzend oder als Ersatz, zum Beispiel beim Einsatz von Allgemeinanästhesie, während dem Operationsverfahren genutzt werden können, um die Elektrodenendlage zu optimieren und das Risiko stimulationsinduzierter Nebenwirkungen zu reduzieren.

1.4.1. Primäre Fragestellung

In einem ersten Schritt erfolgte der Vergleich der Nebenwirkungsschwellenwerte, erfasst im Rahmen der intraoperativen Teststimulation, mit den intraoperativ gemessenen MEP. Es wurde davon ausgegangen, dass zwischen den gemessenen Nebenwirkungsschwellen in Milliampere und den MEP in Milliampere eine positive Korrelation besteht.

Im zweiten Schritt sollte geklärt werden, ob die intraoperativ gemessenen Nebenwirkungsschwellen mit dem Abstand der Stimulationselektrode zu den Faserbahnen der Pyramidenbahn korrelieren. Auch in diesem Fall wurde eine positive Korrelation erwartet. Dabei wurde zusätzlich die nTMS-basierte Traktographie berücksichtigt, für deren Verwendung eine höhere Korrelation erwartet wurde.

Letztendlich sollte anhand der vorliegenden Ergebnisse der Einsatz beider Verfahren im Rahmen der THS bewertet und die Frage beantwortet werden, inwieweit sie den Einsatz einer intraoperativen Teststimulation ergänzen oder ersetzen könnten.

1.4.2. Sekundäre Fragestellung

In einer Annäherung wurde des Weiteren die intraoperative Nebenwirkungsschwelle mit den Schwellenwerten der postoperativen Poltestung verglichen. Es wurde davon ausgegangen, dass bei höherer intraoperativer Nebenwirkungsschwelle auch eine höhere postoperative Nebenwirkungsschwelle gemessen werden kann.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

In die Studie wurden insgesamt 46 Patienten eingeschlossen, die innerhalb der Jahre 2011 bis 2016 an der Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Frankfurt am Main eine Tiefe Hirnstimulation erhielten. Die Durchführung wurde durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Frankfurt am Main im Rahmen der Ethikanträge „Tiefe Hirnstimulation - Korrelation motorisch evozierter Potentiale mit nTMS basierter Traktographie“ und „Tiefe Hirnstimulation – Optimierung der Elektrodenpositionierung mittels Einsatz der DTI und motorisch evozierter Potentiale“ in den Jahren 2010 und 2016 bewilligt.

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, die das 18. Lebensjahr vollendet hatten, für eine Tiefe Hirnstimulation an der Neurochirurgie der Universitätsklinik Frankfurt am Main vorgesehen waren und der Studienteilnahme zugestimmt hatten. Ausschlusskriterien waren die fehlende Einwilligung des Patienten und bereits implantierte elektronische Geräte wie ein Herzschrittmacher oder ein Cochleaimplantat.

2.3. Präoperative Vorbereitungen

Die stationäre Aufnahme erfolgte zwei Tage vor dem geplanten Operationstermin, um alle präoperativen Vorbereitungen vorzunehmen. Für die Operationsplanung wie auch für die Durchführung der navigierten transkraniellen Magnetstimulation (nTMS) und der Traktographie wurde eine aktuelle MRT-Bildgebung benötigt. Hierfür stand ein 3-Tesla MRT (Magnetom Verio; Siemens, Erlangen, Deutschland) zur Verfügung. Der angefertigte Datensatz enthielt unter anderem folgende MRT-Sequenzen:

1. MP-RAGE-Sequenz: T1-gewichtete, 3-dimensional isovolumetric magnetization-prepared rapid-acquisition gradient echo sequence (TR 2250 ms, TE 2,25 ms, Inversionszeit TI 900 ms, 176 sagittalen Schichten, FOV 250 mm², Matrix 512 x 512, Pixelgröße 0,488 x 0,488 mm, Schichtdicke 1 mm)
2. DTI-Sequenz: diffusion tensor imaging sequence (TR 9200 ms, TE 72 ms, 20 Diffusionsrichtungen, b = 700 s/mm², 50 axiale Schichten, FOV 260 mm², Matrix 136 x

136, Pixelgröße 1,912 x 1,912 mm, Schichtdicke 1,9 mm, GRAPPA-Beschleunigungsfaktor 3)

3. Dual spin-echo sequence (TR 4000 ms, TE 96 und 12 ms, 20 Schichten der Zielregion, FOV 240 mm², Matrix 384 x 384, Pixelgröße 0,625 x 0,625 mm, Schichtdicke 3 mm, GRAPPA-Beschleunigungsfaktor 2)

4. T1-gewichtete, inversion recovery sequence (TR 3500 ms, TE 22 ms, Inversionszeit 499 ms, 20 Schichten der Zielregion, FOV 240 mm², Matrix 384 x 384, Pixelgröße 0,625 x 0,625 mm, Schichtdicke 3 mm, GRAPPA-Beschleunigungsfaktor 2)

Die Datensätze wurden in das Programm Iplan® Stereotaxie (BrainLab, Feldkirchen, Deutschland) überspielt und von der Software automatisch fusioniert. Die MRT konnte so präoperativ und auch intraoperativ zur Planung des Zugangsweges und des Zielpunktes genutzt werden.

Weiterhin wurden während des präoperativen stationären Aufenthaltes die Medikamente zur Behandlung der zugrundeliegenden Bewegungsstörung reduziert oder vollständig abgesetzt. Ziel war es den Patienten in einen Off-Zustand zu versetzen, um intraoperativ eine Linderung der Symptomatik, zum Beispiel des Tremors oder Rigors, bei Durchführung der Teststimulation feststellen zu können. Auch für die postoperativ durchgeführte Poltestung, in deren Rahmen die erste Einstellung des Neurostimulators vorgenommen wurde, war dies vorteilhaft.

2.4. Ablauf der Tiefen Hirnstimulation

Bei der Tiefen Hirnstimulation handelte es sich um eine stereotaktisch durchgeführte Operation, die mit Ausnahme der Generatorimplantation als Wacheingriff durchgeführt wurde. Dies bot die Möglichkeit einer intraoperativen Teststimulation, um etwaige stimulationsbedingte Nebenwirkungen aber auch eine Symptombesserung darstellen zu können. In vier der 46 Fälle wurde die Operation vollständig in Allgemeinanästhesie oder unter Sedierung durchgeführt.

Der Operationsablauf gliederte sich in zwei Teile: der erste Teil erfolgte als Wacheingriff und enthielt die endgültige Zielpunktfindung, eine Mikroelektrodenableitung sowie eine Teststimulation über die Mikroelektrode. Anhand der gewonnenen Daten erfolgte dann

die Implantation der endgültigen Stimulationselektrode. Im zweiten Teil folgten unter Allgemeinanästhesie die Implantation des Neurostimulators und die Messung der MEP.

2.4.1. Zielpunktfindung

Zur genauen Findung des Zielpunktes im Rahmen der Tiefen Hirnstimulation wurden neben einem Stereotaxie-Atlas und einem stereotaktischen System auch bildgebende Verfahren verwendet. Der anzusteuernde Zielpunkt befand sich dabei innerhalb der später zu stimulierenden anatomischen Struktur. Die Auswahl des Zielpunktes erfolgte anhand der zugrundeliegenden Bewegungsstörung: der STN bei Parkinson-Syndrom, der Vim bei Tremor und der GPi bei Dystonie.

Damit die ausgewählte anatomische Struktur intraoperativ über das stereotaktische System erreicht werden konnte, musste diese in Form stereotaktischer Koordinaten definiert werden. Dies gelang, indem bildbasierte Informationen aus MRT oder Computertomographie (CT) mit einem intraoperativen stereotaktischen Koordinatensystem verknüpft wurden. Weiterhin wurden die Daten eines Stereotaxie-Atlas genutzt. Zusätzlich musste bei der Zielpunktfindung auf einen geeigneten Zugangsweg (Trajektorie) geachtet werden. Blutgefäße, Sulci und das Ventrikelsystem sollten im Elektrodenverlauf von der Hirnoberfläche bis zum Zielpunkt vermieden werden, um das Risiko von Abweichungen oder Blutungen zu minimieren.

2.4.1.1. Direkte Zielpunktdarstellung über bildgebende Verfahren

Die direkte Darstellung der anzustrebenden anatomischen Struktur konnte anhand der MRT-Bildgebung erfolgen. Voraussetzung waren spezielle MRT-Sequenzen mit hoher Auflösung und hohem Kontrast zwischen weißer und grauer Substanz. Die Darstellung des STN in T2-gewichteten TSE-Sequenzen basierte auf dem Eisengehalt des Kerns. Der GPi konnte in Protonen-gewichteten FSE-Sequenzen dargestellt werden.³ Der Vim war in der Bildgebung nur begrenzt darstellbar.^{31,32}

2.4.1.2. Indirekte Zielpunktdarstellung per Stereotaxie-Atlas

Zusätzlich zu bildgebenden Verfahren wurde der Stereotaxie-Atlas von Schaltenbrand et al. aus dem Jahre 1977 verwendet.¹⁸⁰ Dieser enthielt makroskopische Bilder von Hirnschnitten in verschiedenen Schnittführungen. Als anatomische Referenzen der Schnittlinien dienten die vordere Kommissur und die hintere Kommissur sowie deren Verbindungslinie (AC-PC-Linie oder Interkommissurallinie). Jedem Hirnschnitt wurde ein Koordinatensystem zugeordnet, welches die Angabe des Abstandes von der Interkommissurallinie erlaubte. Durch diese Kombination war es möglich eine anatomische Struktur über Koordinaten zu definieren. Die Koordinaten der Zielpunkte STN und GPi wurden dabei in Relation zum Mittelpunkt der Interkommissurallinie bestimmt. Im Falle des VIM wurden die Koordinaten in Relation zur hinteren Kommissur berechnet.²⁷ Es ergaben sich folgende Koordinaten^{3,180}:

Zielpunkt	Atlaskoordinaten (Abstand in mm relativ zum Referenzpunkt)			Referenzpunkt
	<i>y-Richtung</i> anterior (+) posterior (-)	<i>x-Richtung</i> rechts (+) links (-)	<i>z-Richtung</i> dorsal (+) ventral (-)	
STN	-1,7	+/- 10,5	-4	MCP
GPi	+2	+/- 21	-4	MCP
VIM	+7	+/- 13,5	+/-0	PC

Tabelle 1 Standardkoordinaten relevanter Zielpunkte aus Schaltenbrand & Wahren Atlas. Die Vorzeichen bezeichnen die Lage relativ zum Referenzpunkt. MCP: Midcommussuralpunkt (Mittelpunkt der AC-PC-Linie), PC: hintere Kommissur (in Anlehnung an Voges, Timmermann 2017³)

Die ermittelten stereotaktischen Koordinaten wurden präoperativ zur Planung eines möglichen Zugangsweges und Elektrodenverlaufes genutzt. Es galt jedoch zu beachten, dass die Daten des verwendeten Stereotaxie-Atlas auf nur acht Hirnpräparaten beruhten und es sich nur um orientierende Werte handelte. Es erfolgte daher stets eine Verifikation und Anpassung des Zugangsweges anhand der MRT-Bildgebung und der Mikroelektrodenableitung beziehungsweise der intraoperativen Teststimulation.

2.4.1.3. Zielpunktendarstellung über das Leksell-Stereotaxiesystem

Um die Bildgebung und die stereotaktischen Koordinaten in einem mathematischen Koordinatensystem zu verbinden und intraoperativ nutzen zu können, standen verschiedene rahmenbasierte oder rahmenlose Stereotaxie-Systeme zur Verfügung. Als anatomische Referenz wurde auch hier die Interkommissurallinie verwendet. Ziel war es den Zielpunkt in Form dreier Koordinaten und den Zugangsweg (Trajektorie) mittels eines Winkels zu definieren.

An der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Frankfurt am Main kam das rahmenbasierte Leksell-Stereotaxie-System (Leksell Stereotactic System®; Elekta Instrument AB, Stockholm, Schweden) zur Anwendung. Dieses bestand aus einem Kopffahmen (Leksell® Coordinate Frame G, Elekta Instrument AB, Stockholm, Schweden), einem stereotaktischen Zielbügel (Leksell® Multi Purpose Stereotactic Arc®, Elekta Instrument AB, Stockholm, Schweden) und einer Localiser-Box aus Lokalisatorplatten (Leksell Open CT Indicator, Elekta Instrument AB, Stockholm, Schweden). Der Aufbau des Systems kann der folgenden Abbildung entnommen werden¹⁸¹:

Tiefe Hirnstimulation - Vorhersage intraoperativer Stimmulationsnebenwirkungen durch motorisch evozierte Potentiale im Vergleich zur Traktographie



Abbildung 5 Leksell Stereotactic System. Hier zu sehen sind die Basiskomponenten: der Stereotaxierahmen, welcher am Kopf des Patienten befestigt wird und der stereotaktische Bügel, welcher am Stereotaxierahmen angebracht wird (übernommen aus der Leksell Stereotactic System® Bedienungsanleitung¹⁸¹).

Das Leksell-System basiert auf der Nutzung des kartesischen und des polaren Koordinatensystems: Im kartesischen Koordinatensystem wird ein Punkt im dreidimensionalen Raum mithilfe der x-, y- und z-Achse durch drei Koordinaten eindeutig definiert. Im Falle des polaren Koordinatensystems handelt es sich dagegen um ein zweidimensionales System. Hierbei wird ein Punkt in einer Ebene durch Abstand (Radius r) und Richtung (Winkel θ oder ψ) zu einem Bezugspunkt (Pol) beschrieben.³ Eine bildliche Darstellung beider Koordinatensysteme findet sich in Abbildung 6.³

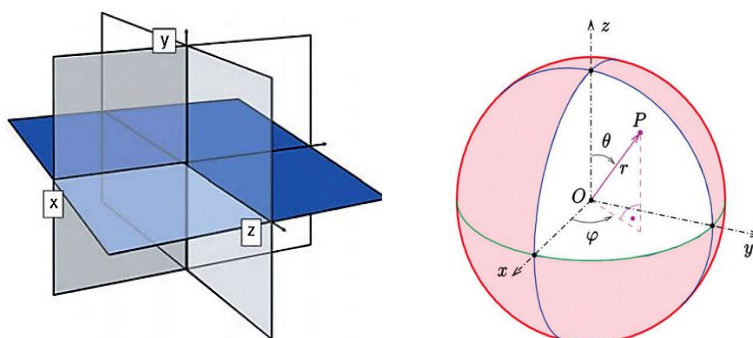


Abbildung 6 Koordinatensysteme. (1) links: Darstellung eines kartesischen, dreidimensionalen Koordinatensystems. (2) rechts: Darstellung eines polaren Raumkoordinatensystems. O beschreibt den Nullpunkt des Koordinatensystems, P den Zielpunkt, r den Radius bzw. Abstand des Zielpunktes P von O (aus Voges, Timmermann 2017³)

Der Kopffrahmen des Leksell-Stereotaxiesystems diente als Referenzstruktur des dreidimensionalen Koordinatensystems. An ihm konnte der stereotaktische Zielbügel in Form eines 180° Kreissegments angebracht werden, der innerhalb seines 180°-Radius bewegt werden konnte. Über Verschieberegler konnten die Koordinaten der x-, y- und z- Achse eingestellt werden. Durch Anpassung des Winkels des Zielbügels konnte der Zielpunkt von verschiedenen Zugangswegen aus erreicht werden (siehe hierzu auch Abbildung 5). Das Leksell- System beruhte auf dem Center-of-Arc-Prinzip, wobei sich der Zielpunkt stets in der Mitte des Zielbügels befand. Ein zusätzlich angebrachter Sondenvorschub (Microdrive®, FHC Inc., Bowdoin, USA) diente der Instrumentenbeziehungweise Elektrodenführung. Dieser gewährleistete einen präzisen Vorschub in Millimeter-Schritten. Des Weiteren konnten am Kopffrahmen Lokalisatorplatten befestigt werden. Die Platten enthielten Markierungen, die in der CT-Bildgebung sichtbar waren und als Marker des Koordinatensystems dienten. Dies ermöglichte die Verknüpfung der bildgebenden Verfahren mit dem stereotaktischen Koordinatensystem zur Bestimmung der endgültigen Zielpunktkoordinaten.^{3,181}

2.4.2. CT-Bildgebung und endgültige Planung des Zugangsweges

Zu Beginn der Operationsvorbereitung wurde unter Lokalanästhesie der Stereotaxie-Kopffrahmen an der Kopfhaut des Patienten fixiert. Um das Risiko für postoperative Wundinfektionen zu verringern, wurden die Kopfhare des Patienten zuvor rasiert. Am Kopffrahmen wurden die Lokalisatorplatten befestigt. Im Anschluss erfolgte die Anfertigung einer dünnenschichtigen CT mit einer Schichtdicke von 1,5 mm, auf welcher die Markierungen der Lokalisatorplatten abgebildet waren. Diese dienten der stereotaktischen Registrierung der Aufnahmen. Von Bedeutung war zudem die vollständige Darstellung des dritten Ventrikels, zur Abbildung der vorderen und hinteren Kommissur. Die gewonnenen CT-Datensätze wurden über die Iplan® Stereotaxie Software automatisch mit den präoperativ angefertigten MRT-Aufnahmen fusioniert. Die Überlappung der Bilder wurde manuell entlang anatomischer Strukturen wie der Schädelkalotte und dem Ventrikelsystem überprüft.

Anschließend konnten sowohl präoperative Planung, welche auf MRT und stereotaktischen Koordinaten basierte, als auch die stereotaktisch registrierten CT-

Datensätze zur definitiven Findung eines Zugangsweges und der endgültigen Zielpunktkoordinaten gemeinsam genutzt werden. Eine Anpassung unter Berücksichtigung der individuellen Anatomie, wie zum Beispiel der individuellen Länge der Interkommissurallinie, war somit möglich.

2.4.3. Patientenlagerung und stereotaktischer Zugang

Der erste Teil der Operation wurde in halbsitzender Lagerung des Patienten vorgenommen. Hierbei war darauf zu achten, dass Extremitäten und Gesicht für die spätere neurologische Testung im Rahmen der Makrostimulation gut zugänglich waren. Der Kopf des Patienten wurde mithilfe des Leksell-Kopfrahmens an einer Mayfield®-Halterung (Integra LifeSciences Corporation, Plainsboro, USA) fest fixiert. Auf eine ausreichende Analgesie wurde Rücksicht genommen. Vor Beginn wurde dem Patienten zudem eine Antibiotikaprophylaxe verabreicht.

Bei geplanter beidseitiger Elektrodenimplantation wurde stets linkshemisphärisch begonnen, die rechtshemisphärische Implantation erfolgte im Anschluss analog zur Gegenseite.

Zunächst wurde der stereotaktische Bügel am Kopfrahmen angebracht. Die zuvor bestimmten Zielpunktkoordinaten wurden über die Verschieberegler des Kopfrahmens und die Winkeleinstellung des Bügels eingestellt. Unter Lokalanästhesie erfolgte der stereotaktisch gesteuerte Zugang über einen Hautschnitt, Bohrlochtrepanation der Schädelkalotte und Eröffnung der Dura mater.

2.4.4. Mikroelektrodenableitung

Wurde als Zielpunkt der STN oder der GPi gewählt erfolgte eine Mikroelektrodenableitung. Im Falle des VIM wurde auf eine Mikroelektrodenableitung verzichtet. Die verwendeten Mikroelektroden (microTargeting™ electrodes mTD, FHC Inc., Bowdoinham, USA) enthielten neben einem Mikroelektrodenkontakt auch einen Makroelektrodenkontakt. Die dünne Spitze aus Platinium-Iridium erlaubte eine Stimulation über die Mikroelektrode als auch eine Ableitung der Elektrophysiologie. Der

zusätzliche Makroelektrodenkontakt war dicker als der Mikroelektrodenkontakt und bot die Möglichkeit einer Teststimulation, die wegen ähnlichem Aufbau wie die endgültig implantierte Elektrode besser vergleichbar war. Ein Schema des Aufbaus der Mikroelektrode findet sich in der folgenden Abbildung¹⁸²:

1. Mikrokontakt
 2. Makrokontakt
 3. Einführschleuse
 4. Spitze der Makroelektrode
 5. Spitze der Mikroelektrode
 6. Schwarz
 7. Rot
 8. Krokodilklemme
- A. Länge der Elektrode
B. Länge der Differenzialelektrode
C. Länge der Makroröhre

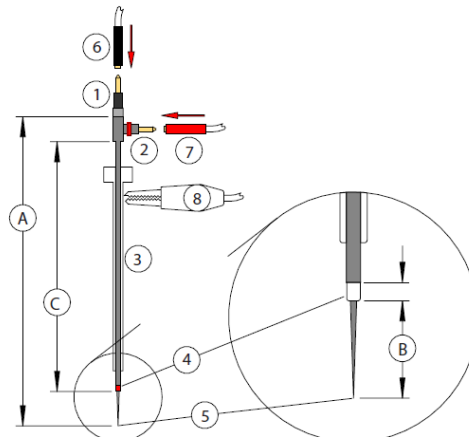


Abbildung 7 Aufbau der Mikroelektrode (microTargeting™ electrodes mTD, FHC Inc). Die Mikroelektrode besteht aus einem Mikro- und einem Makrokontakt, letzterer ähnelt dem Aufbau der späteren Stimulationselektrode (entnommen aus FHC, microTargeting™ Electrodes, Directions For Use¹⁸²)

Am Zielbügel des Stereotaxie-Systems konnte ein Multielektrodenführungssystem (Microdrive®, FHC Inc., Bowdoin, USA) angebracht werden. Dieses erlaubte das zeitgleiche Einbringen von bis zu fünf Mikroelektroden. Die zentrale Elektrode befand sich dabei direkt entlang der geplanten Trajektorie, während vier weitere Elektroden in einem Abstand von 2 mm in Trajektorien medial, lateral, anterior und posterior parallel zur geplanten Trajektorie vorgeschoben werden konnten. Die Ableitung der Mikroelektroden und deren visuelle Darstellung erfolgte über den Leadpoint® (Medtronic, Minneapolis, USA). Dieser erlaubte eine zeitgleiche, getrennte Ableitung der fünf Mikroelektroden. Die Mikroelektroden wurden in Millimeterschritten (Beginn bei zehn Millimeter über dem Zielpunkt bis maximal zwei Millimeter unterhalb des Zielpunktes) langsam vorgeschoben. Ziel der folgenden Mikroelektrodenableitung war es spezifische elektrophysiologische Entladungsmuster der Zielstruktur darzustellen, die visuell als auch akustisch beurteilt werden konnten. Durch die Aufzeichnung von fünf Ableitungen war so eine indirekte Bestimmung der Grenzen der Zielstruktur möglich. Mithilfe dieser Daten erfolgte die Auswahl einzelner Trajektorien für die folgende Makroelektrodenableitung.

2.4.5. Makroelektrodenableitung

Es folgte die Teststimulation (Makrostimulation) über den Makroelektrodenkontakt der Mikroelektroden an den zuvor ausgewählten Trajektorien. Hierfür wurde die Mikroelektrode schrittweise von 9 Millimeter oberhalb des Zielpunktes bis maximal drei Millimeter unterhalb des Zielpunktes vorgeschoben. Es wurde in den meisten Fällen in Schritten von jeweils 3 mm vorgegangen. An jeder Lokalisation erfolgte eine Teststimulation: Begonnen wurde mit einer Stromstärke von 1 mA, welche schrittweise bis maximal 7 mA erhöht wurde. Die Stimulationsfrequenz von 130 Hz und die Impulsbreite von 60 μ s wurden nicht verändert. Zeitgleich zur Stimulation wurde durch einen Neurologen eine klinisch-neurologische Testung durchgeführt, wobei auf eine Besserung der Symptomatik als auch das Auftreten von Nebenwirkungen geachtet wurde. Hierfür wurden verschiedene motorische Untersuchungsverfahren genutzt, um Rigor, Tremor, Akinese und auch die Sprache beurteilen zu können. Der Rigor wurde am Ellenbogen- und Handgelenk unter kontralateraler Aktivierung getestet. Die Akinese wurde anhand der Prüfung der Diadochokinese beurteilt: hierzu zählten die klinische Beurteilung von kontralateralem Fingertapping (schnelles Tippen der Finger auf den Daumen) oder dem Ausführen schnell alternierender Bewegungen wie das Öffnen und Schließen einer Faust. Der Tremor konnte entweder als Ruhe- oder Haltetremor visuell durch den Untersucher eingeschätzt werden oder durch das Zeichnen einer Archimedes-Spirale auf Papier. Lediglich Patienten mit Dystonie zeigten kein sofortiges Ansprechen der Symptomatik auf die Stimulation. Bezüglich der möglichen stimulationsinduzierten Nebenwirkungen wurde der Patient zur Beurteilung einer auftretenden Dysarthrie gebeten wiederholt Wochentage oder Zahlen nachzusprechen. Außerdem wurde auf Okulomotorikstörungen (Blickwendung, Blickparese, Diplopie), tonische Muskelkontraktionen insbesondere auch fazial und die subjektive Wahrnehmung des Patienten zum Beispiel von Schmerzen oder Parästhesien geachtet. Auch eine vegetative Symptomatik war möglich und wurde vom Patienten bei Auftreten angegeben. Die Ergebnisse der Testung wurden in einem standardisierten Protokoll festgehalten, wobei die Verbesserung der klinischen Symptomatik auf einer Skala von null (keine Symptomatik) bis drei (starke Symptomatik) beurteilt wurde. Vor Beginn der Stimulation wurde immer eine Baseline festgehalten, um das Ansprechen auf die

Stimulation beurteilen zu können. Weiterhin wurden in dem Protokoll auftretende Nebenwirkungen inklusive der Stimulationsamplitude in mA notiert. Das Beispiel eines intraoperativen Protokolls findet sich in Anlage 1 (Seite 106).

Ziel der Teststimulation war es, das Trajekt mit dem besten therapeutischen Effekt und dem geringsten Auftreten von Nebenwirkungen zu bestimmen. Für die Wahl des finalen Trajekts und der Implantationstiefe waren neben Bildgebung und stereotaktischer Koordinaten daher auch die Ergebnisse der Mikroelektrodenableitung als auch der Makrostimulation ausschlaggebend.

Nach Beendigung der Makrostimulation und Auswahl des finalen Trajektes erfolgte zunächst die Lagedokumentation der Mikroelektrode am finalen Zielpunkt mittels Röntgenkontrolle. Anschließend erfolgte die Implantation der endgültigen Stimulationselektrode. Hierfür standen zwei Elektrodenmodelle zur Verfügung: Das Modell 3387® (Medtronic, Minneapolis, USA), welches für die Stimulation des VIM oder des GPi genutzt wurde und das Modell 3389® (Medtronic, Minneapolis, USA) für Stimulation des STN oder des GPi. Beide Modelle bestanden aus Platin-Iridium und besaßen vier Elektrodenpole, welche mono- als auch multipolar für die Stimulation genutzt werden konnten. Die Elektrodenmodelle unterschieden sich im Abstand zwischen den vier Elektrodenpolen, um die unterschiedliche Größe der Zielstrukturen bei der Stimulation berücksichtigen zu können. In der folgenden Tabelle finden sich die genauen Eigenschaften beider Elektroden sowie in der Abbildung der Aufbau beider Elektroden¹⁸³:

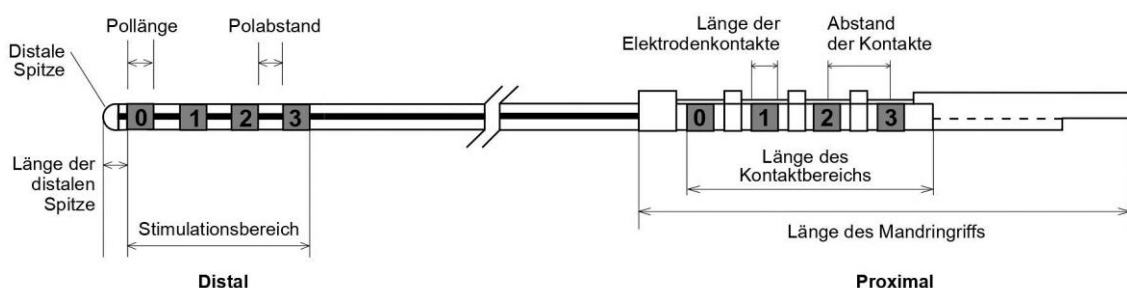


Abbildung 8 Aufbau der Stimulationselektroden von Medtronic Modell 3387 oder 3389. Die Elektroden besitzen vier Elektrodenpole, welche für die spätere Stimulation genutzt werden können. Unterschied zwischen den beiden Elektrodenmodellen ist der Polabstand. (übernommen aus Medtronic DBS Elektrodenset für die Tiefe Hirnstimulation¹⁸³)

Eigenschaft	Modell 3387	Modell 3389
<i>Leiterwiderstand</i>	<100Ω*	<100Ω*
<i>Durchmesser</i>	1,27 mm	1,27 mm
<i>Anzahl Stimulationspole</i>	4	4
<i>Pollänge</i>	1,5 mm	1,5 mm
<i>Polabstand</i>	1,5 mm	0,5 mm
<i>Stimulationsbereich</i>	10,5 mm	7,5 mm
<i>Länge distale Spitze bis Pol 0</i>	1,5 mm	1,5 mm

Tabelle 2 Spezifikationen der Stimulationselektroden Modelle 3387 und 3389. Bei allen Angaben handelt es sich um Näherungswerte. *Der elektrische Widerstand einer Elektrode ist proportional zur Länge der Elektrode. (Daten übernommen aus Medtronic DBS Elektrodenset für die Tiefe Hirnstimulation¹⁸³)

Das ausgewählte Elektrodenmodell wurde an den zuvor definierten finalen Zielpunkt vorgeschoben und die korrekte Lage über eine erneute Röntgenkontrolle mit dem zuvor durchgeführten Röntgenbild verglichen. Die Elektrode wurde mittels StimLock-Bohrlochcappe (Medtronic, Minneapolis, USA) fixiert.

2.4.6. Generatorimplantation

Im zweiten Teil der Operation erfolgte die Implantation des Neurostimulators (Activa[®] PC-Neurostimulator oder Activa[®] RC-Neurostimulator; Medtronic, Minneapolis, USA) und anschließend die Ableitung der MEP. Hierfür wurde zunächst der stereotaktische Rahmen entfernt. Danach erfolgte bei jedem Patienten die Einleitung einer Allgemeinanästhesie mit 200 mg Propofol, 250 µg Fentanyl, 20 mg Cisatracurium und 2mg Midazolam für die Intubation. Für die anhaltende Anästhesie wurden 4-8 mg/kg/h Propofol und 0,2-0,5 µg/kg/min Remifentanyl verwendet. Für die weiteren Operationsschritte erfolgte zudem eine Umlagerung des Patienten in Rückenlage.

Für die Implantation des Neurostimulators wurde links infraklavikulär eine subkutane Hauttasche geschaffen und dieser auf der Faszie des M. pectoralis major fixiert. Über ein Extensionskabel (Model 37085[®], Medtronic, Minneapolis, USA) erfolgte die Verbindung mit den Stimulationselektroden. Mithilfe eines Tunnelierstabes (Model 3755[®], Medtronic, Minneapolis, USA) konnte das Extensionskabel unter die Kopf- und Nackenhaut gelegt werden.

Beim Activa® PC-Neurostimulator handelte es sich um einen nicht wiederaufladbaren Stimulator, welcher elektrische Impulse an eine oder zwei DBS-Elektroden abgeben konnte. Die Batterielebensdauer betrug circa 3 bis 5 Jahre, nach Erschöpfung der Batterie war ein Austausch des Neurostimulators nötig. Die aktiven Elektrodenpole konnten für die Stimulation beliebig gegeneinander geschaltet werden. Um die Stimulationswirkung zu optimieren, sind unterschiedliche Kombinationen aus aktiven Stimulationspolen, Amplituden und Impulsdauer möglich. Die Amplitude variiert dabei von 0 bis 10,5 V (Spannungsmodus) und zwischen 0 bis 25,5 mA (Strommodus). Die Impulsdauer ist zwischen 60 und 450 µs wählbar und die Frequenz variiert zwischen 2 und 250 Hz (Spannungsmodus) bzw. 30 und 250 Hz (Strommodus).¹⁸⁴

Der Activa® RC-Neurostimulator war dagegen ein wiederaufladbarer Stimulator, welcher vom Patienten selbst regelmäßig aufgeladen werden musste. Die Batterielebensdauer wurde mit circa 15 Jahren angegeben. Alle anderen Werte gleichem dem Activa® PC-Neurostimulator.¹⁸⁵

Nach Beendigung der Operation erfolgte zum Ausschluss von Komplikationen und Blutungen eine postoperative CT-Aufnahme. Weiterhin konnte in dieser auch die Elektrodenendlage nochmals kontrolliert werden.

2.4.7. Intraoperative Messung motorisch evozierter Potentiale

Über die implantierten Stimulationselektroden wurden nach Abschluss der Generatorimplantation noch unter Allgemeinanästhesie die MEP abgeleitet.

Für die Ableitung der MEP-Schwellenwerte fanden das ISIS ION Neuromonitoring-System® (ISIS Inomed, Emmendingen, Deutschland) und der OSIRIS NeuroStimulator® (Inomed, Emmendingen, Deutschland) Verwendung. An letzteren wurden die Stimulationselektroden angeschlossen. Die Stimulation erfolgte getrennt über die Elektrodenpole null bis drei der implantierten Elektroden. Dabei wurden folgende Stimulationsparameter gewählt: negative Pulsform mit 5 Pulsen pro Stimulationszyklus, Interstimulusintervall (ISI) von 4 ms und Impulsdauer (Pulsbreite) von 0,5 ms beziehungsweise Pulsbreite von 0,2 ms für den M. orbicularis oris. Die Stimulationsintensität wurde in 1 mA Schritten bis maximal 20 mA erhöht. Die Ableitung

der MEP-Schwellenwerte erfolgte über subdermale Nadelelektroden, jeweils kontralateral der zu stimulierenden Hemisphäre an folgenden Muskeln:

- Muskulatur obere Extremität: M. biceps brachii, M. extensor digitorum, M. interosseus dorsalis I, M. abductor digiti minimi, Hypothenarmuskulatur
- Muskulatur untere Extremität: M. tibialis anterior, M. abductor hallucis longus, M. extensor hallucis longus
- Faziale Muskulatur: M. orbicularis oris

Eine gemessene Amplitude $> 50 \mu\text{V}$ wurde als positive Antwort definiert. Ziel war die Bestimmung der Stimulationsintensität, die gerade noch in der Lage war zwei positive Antworten eines Muskels hervorzurufen. Dieser Wert wurde als MEP-Schwellenwert des jeweiligen Muskels protokolliert. Ein Beispielprotokoll findet sich in Anlage 2 (Seite 107). Es gilt zu beachten, dass nicht bei allen Patienten eine Ableitung an jedem der genannten Muskeln erfolgte.

2.5. Navigierte transkranielle Magnetstimulation und Traktographie

2.5.1. Navigierte transkranielle Magnetstimulation

Nach Einverständnis des Patienten wurde präoperativ eine nTMS durchgeführt. Die Durchführung erfolgte zu Studienzwecken und war für die Operationsplanung nicht obligat. Daher konnte bei Wunsch des Patienten, beispielweise bei Kopfschmerzen oder bei zu starker Symptomatik (Dystonie, Tremor) ein Abbruch der nTMS erfolgen. Teilweise wurde die nTMS zu einem späteren Zeitpunkt fortgesetzt.

Die nTMS diente der Kartierung des links- und rechtshemisphärischen Motorkortex. Die gewonnenen Daten konnten anschließend für die Faserbahndarstellung genutzt werden. Die nTMS erfolgte mit dem NBS (navigated brain stimulation) -System gesteuerten eXimia TMS Stimulator® (Nexstim Ltd., Helsinki, Finnland) unter Verwendung der zuvor erstellten MP-RAGE-MRT-Sequenz, die in das System eingelesen werden konnte. Begonnen wurde links- oder rechtshemisphärisch mit Mapping des linken sowie rechten Handareals. Danach folgte analog das Mapping der Fußareale.

Die Untersuchung fand in einem ruhigen Raum statt, wobei der Patient auf einem bequemen Sessel Platz nahm. Zu Beginn der Untersuchung wurde die aktuelle Kopfposition des Patienten mithilfe eines optischen Trackingsystems und anatomischer Landmarken an den Helices beider Ohren, dem Nasion und der Kopfhaut registriert. In Zusammenspiel mit der eingelesenen MP-RAGE-Sequenz wurde vom System ein 3D-Modell des Patientenkopfes erstellt.

Weiterhin wurden oberflächliche Klebelektroden (Neuroline 720, Ambu, Bad Nauheim, Deutschland) kontralateral zur Stimulationsseite über folgenden Muskeln angebracht: an der oberen Extremität am M. abductor pollicis brevis, M. interosseus dorsalis I sowie dem M. extensor digitorum bei Mapping des Handareals und an der unteren Extremität über dem M. tibialis anterior sowie M. abductor hallucis bei Mapping des Fußareals.

Über die Klebelektroden konnten während der Untersuchung MEP über eine kontinuierliche Elektromyographie-Ableitung an einem 6-Kanal-EMG registriert werden. Dabei repräsentierte der Schwellenwert des M. interosseus dorsalis I die obere Extremität beziehungsweise des M. tibialis anterior die untere Extremität.

Zu Beginn der nTMS wurde auf dem vorliegenden 3D-Modell der Gyrus precentralis aufgesucht. Das Handareal wurde anhand des charakteristischen Handknaufts und weiterer anatomischer Zeichen nach Wagner et al.¹⁸⁶ identifiziert und markiert. Analog erfolgte die Markierung des Fußareals lateral des Interhemisphärenspaltes auf Höhe des Gyrus precentralis.

Im ersten Schritt erfolgte die Bestimmung des Hotspots des M. interosseus dorsalis I für das Handareal bzw. des M. tibialis anterior für das Fußareal. Der Hotspot befand sich an der stärksten erregbaren Region, bei der eine Stimulation das größte Summenaktionspotential des M. interosseus dorsalis I beziehungsweise des M. tibialis anterior erzeugte. An diesem Hotspot erfolgte die Bestimmung des Ruheschwellenwertes des entsprechenden Muskels. Dieser definierte sich durch eine Stimmulationsstärke, die 5 von 10 positive Antworten im EMG hervorrief, die eine Amplitude $\geq 50 \mu\text{V}$ zeigten.

Im zweiten Schritt erfolgte das Mapping des Hand- beziehungsweise Fußareals mit einer Stromstärke von 110 % des zuvor bestimmten Ruheschwellenwertes. Begonnen wurde

die Kartierung am Hotspot und wurde entlang des Gyrus und angrenzender Gyri fortgesetzt bis keine motorische Antwort mehr verzeichnet werden konnte. Nach Abschluss der Stimulation wurden alle registrierten Punkte manuell überprüft. Dabei wurden Stimulationswerte, die ein Muskelpotential $\leq 50 \mu\text{V}$ zeigten oder auf eine willkürliche Muskelbewegung zurückzuführen waren (zum Beispiel bei Tremor oder Dystonie) verworfen.

Die Ergebnisse wurden in das DICOM-Format (digital imaging and communications in medicine) überführt und in die Iplan® Stereotaxie Software überspielt. Die Kartierung des Motorcortex konnte anschließend als ROI für die Traktographie genutzt werden.

2.5.2. Traktographie

Zur Durchführung der Traktographie wurden in die Iplan® Stereotaxie Software die präoperativen MRT-, intra- und postoperativen CT-Datensätze sowie die DICOM-Daten der nTMS eingespielt. Die verschiedenen Bilddatensätze wurden über einen automatischen Algorithmus der Software fusioniert und die Fusion manuell überprüft.

Für die Traktographie wurde eine Methode gewählt, die auf zwei „regions of interest“ (ROI) basiert. Der Beginn der Faserbahn wurde durch einen Start-ROI am Gyrus precentralis für das Handareal beziehungsweise lateral des Interhemisphärenspaltes für das Fußareal definiert. Als Ziel-ROI diente der Querschnitt des Pons auf Höhe des oberen Kleinhirnstiels. Die Definition des Start-ROI wurde zudem auf zwei verschiedenen Wegen vorgenommen, sodass sich links- und rechtshemisphärisch je zwei verschiedene Start-ROI für das Hand- und das Fußareal ergaben: Zum einen wurde der Start-ROI im Gyrus precentralis händisch mithilfe anatomischer Charakteristika des Hand- und Fußareals eingezeichnet als Orientierung zur Identifikation des Gyrus precentralis beziehungsweise des Sulcus centralis dienten der charakteristische Handknäuel sowie weitere anatomische Orientierungspunkte.¹⁸⁶ Das Fußareal wurde lateral des Interhemisphärenspaltes auf Höhe des Gyrus precentralis eingezeichnet. Dieser anatomisch bestimmte Start-ROI wurde jeweils in 10 caudal liegenden Schichten markiert und um je einen Millimeter in alle Richtungen vergrößert. Zum anderen wurde der Start-ROI über die Kartierung der nTMS definiert. Da für die nTMS als auch für die

Traktographie derselbe MRT-Datensatz verwendet wurde, konnte die durch die nTMS definierten Hand- und Fußareale an gleicher Position dargestellt werden.

Für die Darstellung der Faserbahnen wurden der Schwellenwert der fraktionierten Anisotropie auf 0,2 und die minimale Faserlänge auf 80 mm festgelegt. Die Iplan® Software konnte mit diesen Daten eine Faserbahn ermitteln, die durch den vorgegebenen Start- und Ziel-ROI verlief. So konnten links- und rechtshemisphärisch je zwei Faserbahnen für das Hand- beziehungsweise Fußareal gewonnen werden.

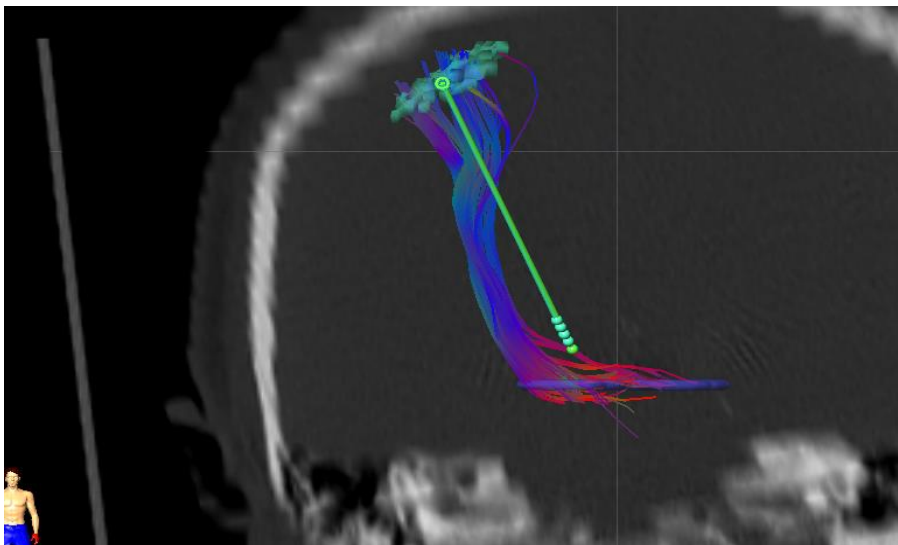


Abbildung 9 Darstellung einer rechtshemisphärischen Faserbahn inkl. Stimulationselektrode. In türkis stellt sich der Start-ROI im Motorkortex via nTMS-Kartierung dar, in blau der Ziel-ROI auf Höhe des Pons. Die Stimulationselektrode ist in ihrem Verlauf dargestellt, die Mittelpunkte der vier Elektrodenpole heben sich als Punkte vom Verlauf der Stimulationselektrode ab.

2.6. Abstandsmessung

Um den Abstand der Faserbahn von der implantierten Elektrode bestimmen zu können, wurde die endgültige Lage der Elektrode anhand der postoperativen CT-Bildgebung identifiziert. Die Elektrode wurde ausgehend von der Elektrodenspitze mit einem Durchmesser von 1,3 mm entlang ihres intrakraniellen Verlaufes manuell eingezeichnet. Die Elektrodenpole wurden ausgehend von der Elektrodenspitze mittels der Bildgebung und den bekannten Abständen zueinander (siehe hierfür Tabelle 2) identifiziert. Die

Entfernung des Mittelpunktes der einzelnen Elektrodenpole konnte ausgehend von diesen Daten berechnet und eingezeichnet werden.

Elektrodenpol	Abstand zur Elektrodenspitze	
	Modell 3389	Modell 3387
Mitte Pol 0	2,3 mm	2,3 mm
Mitte Pol 1	4,3 mm	5,3 mm
Mitte Pol 2	6,3 mm	8,3 mm
Mitte Pol 3	8,3 mm	11,3 mm

Tabelle 3 Abstände des Mittelpunktes der Elektrodenpole von der Elektrodenspitze. Berechnung jeweils getrennt für die Modelle 3389 und 3387 anhand der Daten aus Tabelle 2.

Im Anschluss erfolgte die manuelle Abstandsmessung ausgehend von der Mitte eines jeden Elektrodenpoles zum Rand der jeweiligen Faserbahn. Die Messung wurde in axialer und sagittaler Ebene durchgeführt und mit einer Nachkommastelle notiert. Für die spätere statistische Auswertung wurde nur der jeweils kleinste Abstand berücksichtigt. Es ergaben sich dabei Abstände für das links- und rechtshemisphärisch gelegene Hand- beziehungsweise Fußareal getrennt nach anatomisch eingezeichnetem Start-ROI und Start-ROI durch nTMS.

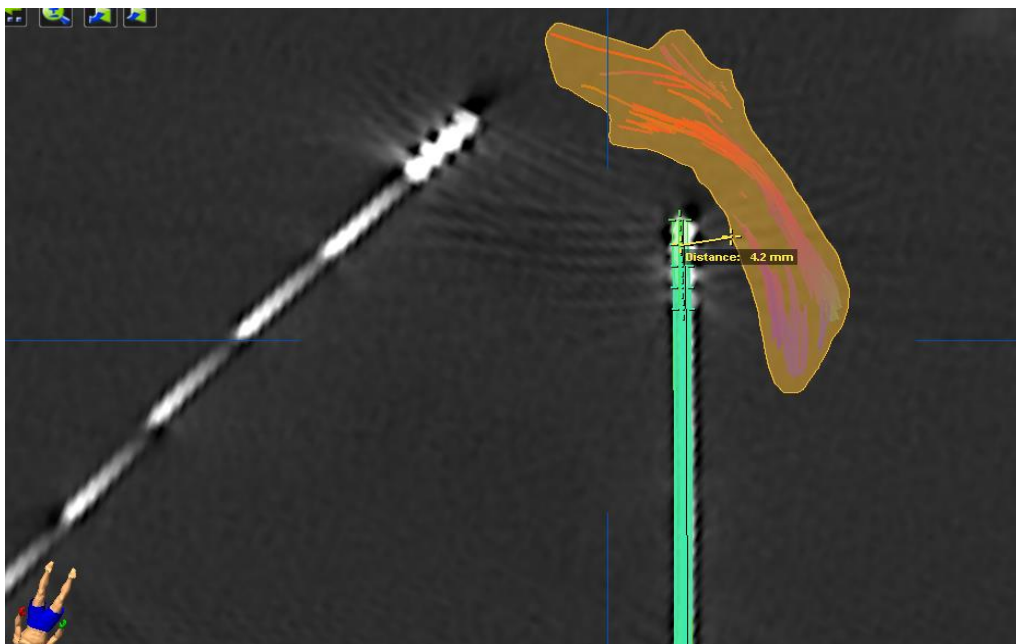


Abbildung 10 Beispiel einer Abstandsmessung von der Mitte des Elektrodenpoles 0 zur Faserbahn. Die eingezeichnete Stimulationselektrode hebt sich in grün ab, die Elektrodenspitze und die Mittelpunkte der Elektrodenpole sind als Kreuz erkennbar. Die Ränder der eingezeichneten Faserbahn sind orange umrandet. Links im Bild stellt sich die Stimulationselektrode der kontralateralen Hemisphäre dar.

2.7. Postoperative Poltestung

Die Aktivierung des implantierten Neurostimulators erfolgte zwei bis sieben Tage postoperativ, da der auftretende Setzeffekt abgewartet wurde.

Die Programmierung des Neurostimulators wurde basierend auf einer Austestung der einzelnen Elektrodenpole durch eine monopolare Stimulation vorgenommen. Zunächst erfolgte die Testung der linkshemisphärisch liegenden Elektrode und anschließend analog die Testung der rechtshemisphärisch liegenden Elektrode. Intern wurde für die Poltestung folgende Schreibweise verwendet: K1 linkshemisphärisch 0-/G+, 1-/G+, 2-/G+, 3-/G+, K2 rechtshemisphärisch 8-/G+, 9-/G+, 10-/G+, 11-/G+. Die Ziffern geben dabei den jeweiligen Elektrodenpol an, „G“ steht für das Gehäuse des Neurostimulators. Minus bedeutet die Verschaltung als Anode und Plus die Verschaltung als Kathode.

Die Austestung wurde mit einer Stimulation über den jeweiligen Elektrodenpol mit einer Spannung von einem Volt begonnen und schrittweise bis maximal zehn Volt erhöht. Die Impulsbreite von 60 μ s und die Frequenz von 130 Hz wurden nicht verändert. Vor jeder Erhöhung der Spannung wurde wie auch schon bei der intraoperativen Teststimulation die Auswirkung auf die klinische Symptomatik und das Auftreten stimulationsbedingter Nebenwirkungen notiert. Ein Protokoll zur Veranschaulichung findet sich in Anlage 3 (Seite 108).

Anhand der erhaltenen Daten wurden für jede Stimulationselektrode die Elektrodenpole ausgewählt, welche für die chronische Stimulation verwendet werden sollten. Zum Abschluss erfolgte eine erste Aktivierung der Tiefen Hirnstimulation. Im weiteren Verlauf des stationären Aufenthaltes erfolgte bei Bedarf eine mehrfache Anpassung der Stimulationseinstellungen, bis eine optimale Einstellung gefunden wurde. Weiterhin wurde in diesem Rahmen auch Medikamentendosis angepasst.

2.8. Statistische Auswertung

Für die statistische Datenauswertung und Erstellung der Grafiken wurde Microsoft Excel und die Software R® (R: A language and environment for statistical computing and graphics, The R Foundation for Statistical Computing, Österreich)¹⁸⁷ inklusive der folgenden Zusatzpakete verwendet:

- nlmle (Linear and Nonlinear Mixed Effects Models), Version 3.1-145, 2020¹⁸⁸
- lme4 (Linear Mixed-Effects Models using 'Eigen' and S4), Version 1.1-21, 2019¹⁸⁹
- MuMIn (Multi-Model Inference), Version 1.43.15, 2019¹⁹⁰
- ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis, Version 3.3.0, 2020¹⁹¹

Die zur Verfügung stehenden Daten wurden über eine lineare Regressionsanalyse ausgewertet und auf statistische Signifikanz überprüft. Dabei galt ein p-Wert kleiner 0,05 als signifikant. Eine Normalverteilung der Residuen konnte für alle Daten mittels Shapiro-Wilk-Test bestätigt werden.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistik

3.1.1. Patientenkollektiv

Insgesamt unterzogen sich im Zeitraum von 2011 bis 2016 46 Patienten einer THS an der Universitätsklinik Frankfurt am Main. In die Auswertung wurden 42 Patienten eingeschlossen, da in vier Fällen die intraoperativen Protokolle mit Aufzeichnung der Nebenwirkungsschwellen fehlten.

22 der 42 Patienten waren männlich und 20 Patientinnen waren weiblich. Die Altersspanne zum Operationszeitpunkt lag zwischen 38 und 72 Jahren. Durchschnittlich waren die Patienten zum Zeitpunkt der Operation 59,5 Jahre alt, der Median lag bei 63 Jahren. 27 der Patienten litten unter einem Parkinson-Syndrom, die Elektrodenimplantation wurde hier ausschließlich im STN vorgenommen. 10 Patienten wiesen als Grunderkrankung einen Tremor auf, die Stimulation erfolgte bei allen Patienten im VIM. Bei 5 Patienten wurde bei bestehender Dystonie der GPi als Zielpunkt gewählt. Bei 41 Patienten erfolgte eine bilaterale Implantation der Stimulationselektroden, bei einem Patienten wurde bei einseitig bestehendem Holmes-Tremor eine unilaterale Stimulation durchgeführt. Insgesamt ergab sich somit die Implantation von 83 Stimulationselektroden mit je vier Elektrodenpolen.

In 4 Fällen wurde die Operation in Allgemeinanästhesie oder Sedierung durchgeführt. In diesen Fällen konnte zwar keine ausführliche intraoperative Teststimulation erfolgen, eine Testung bis zum Auftreten einer visuell sichtbaren Kapselreizung war jedoch möglich.

Eine Übersicht über das Patientenkollektiv inklusive der vorhandenen Unterlagen gibt Anlage 4 (Seite 109).

3.1.2. Makrostimulation: Intraoperative Nebenwirkungsschwelle

Die intraoperative Nebenwirkungsschwelle in mA wurde, wie bereits im Methodenteil beschrieben, in verschiedenen Trajektorien und Millimeter-Abständen in Bezug zum

ausgewählten Zielpunkt erhoben. Für die statistische Auswertung wurden nur Nebenwirkungsschwellen derjenigen Trajektorie berücksichtigt in welcher die Stimulationselektrode endgültig implantiert wurde, da in dieser Lokalisation auch die Ableitung der weiteren Parameter (MEP-Schwellenwert, Faserbahnabstand, postoperative Nebenwirkungsschwelle) erfolgte und daher eine bessere Vergleichbarkeit der Parameter möglich war.

Anhand der durchgeführten Mikroelektrodenableitung und intraoperativen Testung wurde bei 46 der 83 implantierten Stimulationselektroden das zentrale Trajekt ausgesucht. Dies bedeutet, dass die intraoperativen Untersuchungen in 45% der Fälle einen Wechsel des zuvor geplanten Trajektes erbrachten.

Trajekt	Anzahl implantierter Stimulationselektroden	Prozentsatz
<i>zentral</i>	46	55%
<i>medial</i>	18	22%
<i>posterior</i>	11	13%
<i>anterior</i>	3	4%
<i>lateral</i>	3	4%
<i>posteromedial</i>	1	1%
<i>medio-anterior</i>	1	1%
Gesamt	83	100%

Tabelle 4 Gewählte Trajektorie für die endgültige Implantation der Stimulationselektrode. In 55% der Fälle wurde sich für das zuvor geplante zentrale Trajekt entschieden, in 45% wurde nach Mikroelektrodenableitung und Teststimulation ein Wechsel des Trajektes vorgenommen.

Im ausgewählten Trajekt wurden in den 42 Patientendatensätzen insgesamt auf beiden Stimulationseiten (rechts- und linkshirrig) 300 Messungen im Rahmen der Teststimulation in verschiedenen Abständen zum definierten Zielpunkt durchgeführt. In 177 dieser Messungen konnte eine numerische Nebenwirkungsschwelle in mA festgehalten werden. Im Mittel traten Nebenwirkungen ab einer Stromstärke von 4,5 mA auf, der Median lag bei 4 mA. Der Modus beziehungsweise Modalwert, welcher die Ausprägung mit der größten Häufigkeit angibt, lag bei 5 mA. Die Standardabweichung berechnete sich mit 1,6. In Abbildung 11 findet sich ein Überblick der gemessenen Nebenwirkungsschwellen in Bezug zu Ihrem Messpunkt. Messpunkte, an denen nur

einmalig bei einem Patienten eine Nebenwirkungsschwelle abgeleitet werden konnte wurden aus Übersichtsgründen in der Grafik nicht berücksichtigt. Dies betraf die Messpunkte -10mm, -3,5 mm, -7mm, -4mm, -3,5mm, -2mm, -1,5mm, -1mm, 1mm, 3mm. Die gemessenen Nebenwirkungsschwellen an diesen Messpunkten gingen aber in die Auswertungen ein.

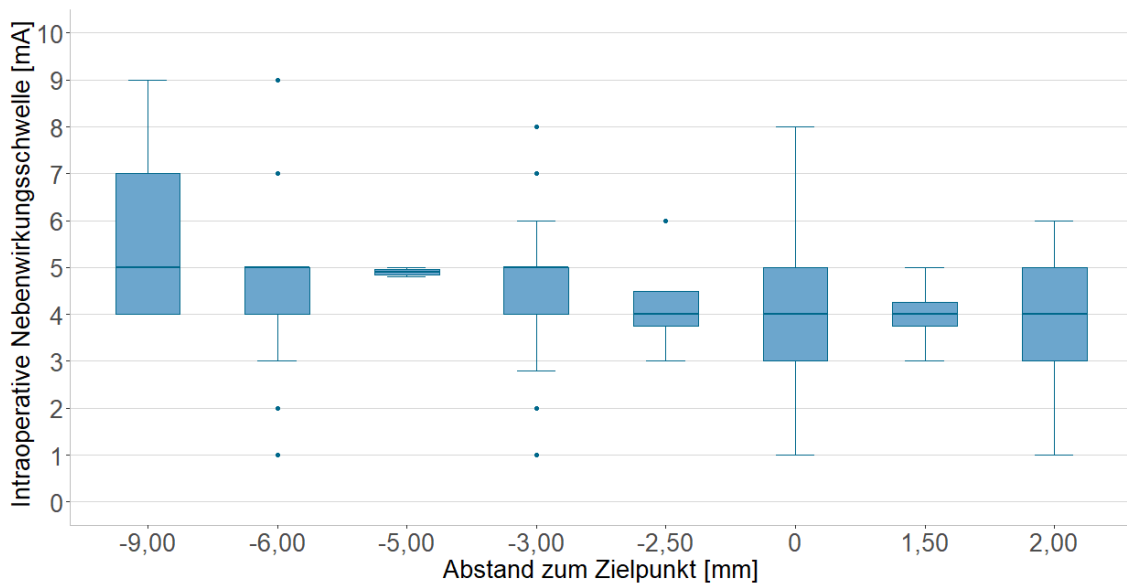


Abbildung 11 Nebenwirkungsschwellen in mA in Abhängigkeit vom Messpunkt in Bezug zum Zielpunkt bei 0 mm. Das Minuszeichen vor den Zahlen gibt an, dass der Messpunkt vor Erreichen des Zielpunktes lag. Dargestellt werden in dieser Grafik nur die am häufigsten verwendeten Messpunkte, an denen mindestens zwei Nebenwirkungsschwellen abgeleitet werden konnten.

In 123 Fällen der insgesamt 300 Messungen konnte keine numerische Nebenwirkungsschwelle festgelegt werden, da bis zum höchsten gewählten Stimulationswert (zwischen 3 bis 7 mA) keine Nebenwirkungen auftraten. Die Testung wurde in diesen Fällen im Durchschnitt nach Stimulation bei 5 mA beendet.

Zusätzlich zur Nebenwirkungsschwelle in mA wurde auch die Art der aufgetretenen Nebenwirkung festgehalten. Insgesamt wurden 357 Nebenwirkungen notiert, teilweise traten auch mehrere Nebenwirkungen gleichzeitig auf. Einen Überblick über die aufgetretenen Nebenwirkungen sowie deren Häufigkeit gibt Abbildung 12. Diese zeigt, dass in den meisten Fällen bis zur verwendeten mA-Grenze keine Nebenwirkungen auftraten. Prozentual am häufigsten wurden Okulomotorikstörungen im Sinne von

Blickdeviation oder Doppelbildern notiert, gefolgt von Dysarthrie und einer Reizung von motorischen Faserbahnen der Capsula interna, auch als Kapselreizung bezeichnet.

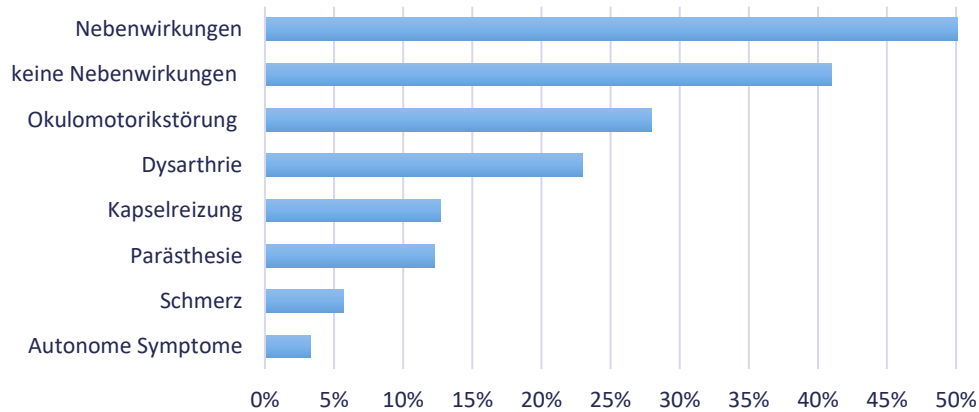


Abbildung 12 Übersicht über die intraoperativ aufgetretenen Nebenwirkungen nach prozentualer Häufigkeit. Am häufigsten wurden Okulomotorikstörungen beschrieben. Dysarthrie trat am zweithäufigsten auf. Zu den Kapselreizungen zählen Verkrampfungen beziehungsweise Dystonien der Extremitäten oder der fazialen Muskulatur. In über 41% der Fälle traten jedoch keine Nebenwirkungen auf, sodass bis zur gemessenen mA-Grenze kein Schwellenwert notiert werden konnte.

3.1.3. MEP-Schwellenwerte

Die intraoperativen MEP-Schwellenwerte wurden bei 38 Patienten bestimmt, wobei in 11 Fällen nur Werte für die Elektrodenpole eins und drei vorlagen. Die MEP Schwellenwerte wurden für jeden Elektrodenpol an mindestens vier verschiedenen Muskeln abgeleitet. Für die weiteren statistischen Berechnungen wurde ein Mittelwert der erhobenen MEP-Schwellenwerte getrennt nach Elektrodenpol, Muskelgruppe (faziale Muskulatur, Obere Extremität, Untere Extremität) und Stimulationsseite (linkshirinig, rechtshirinig) berechnet. Insgesamt ergaben sich 649 Durchschnittswerte für die abgeleiteten MEP. Diese wurden aus 1427 gemessenen MEP-Schwellen errechnet und auf ganze Zahlen abgerundet. Getrennt nach Elektrodenpol konnten folgende Werte für Mittelwert, Median und Standardabweichung (abgerundet auf eine Nachkommastelle) berechnet werden:

- Elektrodenpol 0: Mittelwert 4,5 mA, Median 3 mA, Standardabweichung 3,8
- Elektrodenpol 1: Mittelwert 5,1 mA, Median 4 mA, Standardabweichung 4,1
- Elektrodenpol 2: Mittelwert 5,5 mA, Median 4 mA; Standardabweichung 4,0

- Elektrodenpol 3: Mittelwert 6,2 mA, Median 5 mA, Standardabweichung 4,0

Die durchschnittliche MEP-Schwelle aller Pole lag bei 5,4 mA und der Median bei 4mA. In der folgenden Abbildung findet sich eine Übersicht der MEP-Schwellenwerte getrennt nach Elektrodenpolen und Muskelgruppe:

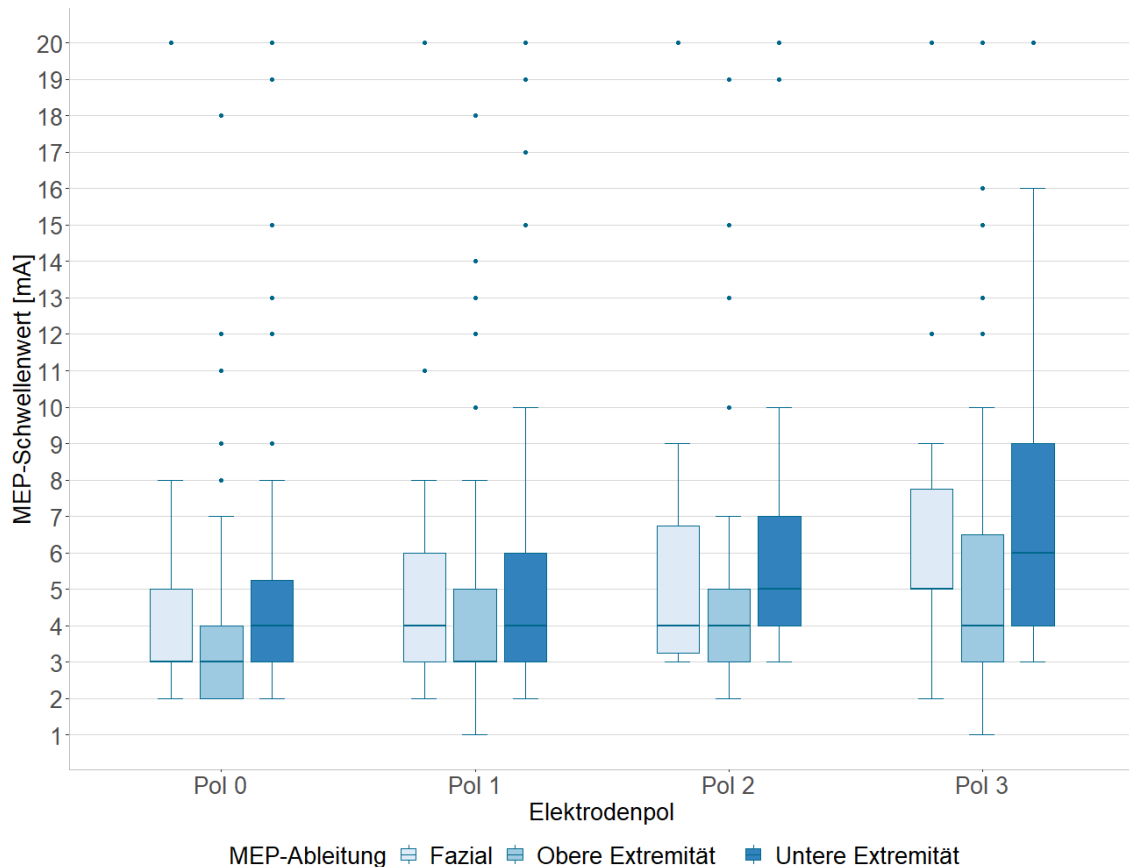


Abbildung 13 Boxplot über die MEP-Schwellenwerte in mA getrennt nach Elektrodenpol und abgeleiteter Muskelgruppe. Ausreißer werden als Punkte angegeben, die blaue Markierung innerhalb des Boxplot zeigt den Median an.

3.1.4. Elektrodenabstände zur motorischen Faserbahn

3.1.4.1. Faserbahnabstände bei anatomisch basiertem Start ROI

Die anatomische Identifikation des primär motorischen Kortex konnte bei 38 Patienten durchgeführt werden. In vier Fällen war dies aufgrund unvollständiger MRT-Datensätze mit Aussparung des Motorkortex nicht möglich. Insgesamt konnten nach Durchführung der Traktographie 596 Mindestabstände in mm getrennt nach Elektrodenpol und Start-ROI der Faserbahn (Handareal, Fußareal) gemessen werden. Getrennt nach den

Elektrodenpolen ergaben sich folgende Werte für Mittelwert, Median und Standardabweichung:

- Elektrodenpol 0: Mittelwert 1,9 mm, Median 1,5 mm, Standardabweichung 1,7
- Elektrodenpol 1: Mittelwert 2,4 mm, Median 2,1 mm, Standardabweichung 1,7
- Elektrodenpol 2: Mittelwert 2,9 mm, Median 2,8 mm, Standardabweichung 1,9
- Elektrodenpol 3: Mittelwert 3,5 mm, Median 3,5 mm, Standardabweichung 2,0

Durchschnittlich lag der Mindestabstand aller gemessenen Werte bei 2,7 mm, der Median lag bei 2,4 mm. Die Standardabweichung betrug 1,9.

In nachfolgender Abbildung zeigt sich ein Überblick über die gemessenen Mindestabstände nach anatomischer Identifikation des Start-ROI zur Darstellung der Faserbahn getrennt nach Elektrodenpol und Hand- beziehungsweise Fußareal.

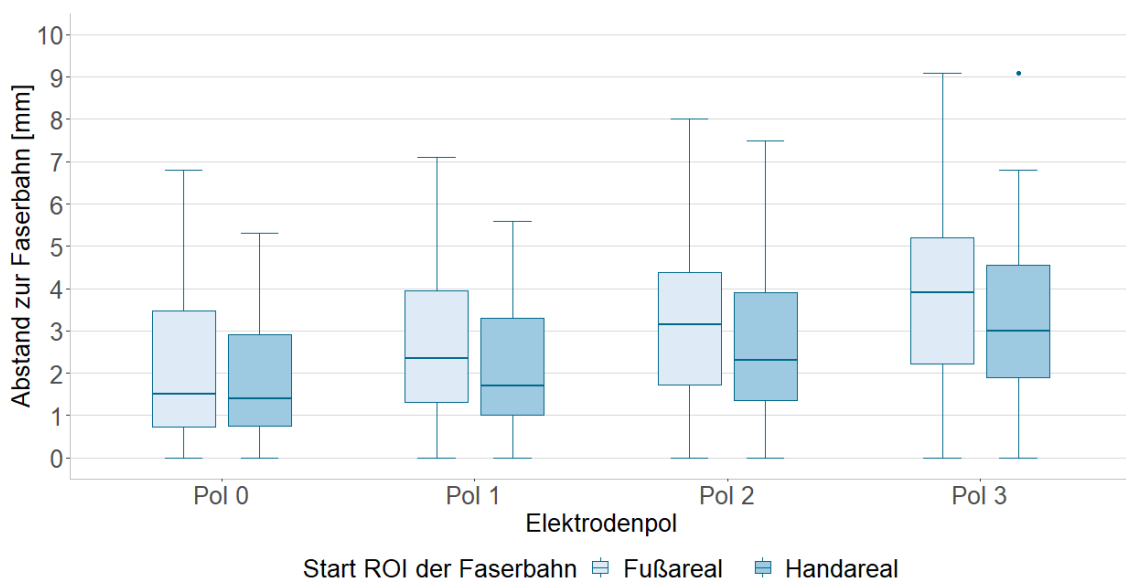


Abbildung 14 Mindestabstand in mm vom Elektrodenpol zur Faserbahn bei anatomischer Identifikation des Motorkortex getrennt nach Start-ROI im Fuß- oder Handareal.

3.1.4.2. Faserbahnabstände bei nTMS basiertem ROI

Die Identifikation des primär motorischen Kortex mittels nTMS wurde bei 28 Patienten durchgeführt. In 5 Fällen konnte wegen der unvollständigen MRT-Datensätze, in denen der Motorkortex nicht abgebildet war, keine Faserbahn durch die Traktographie

dargestellt werden. Es standen daher 23 Datensätze zur Bestimmung des Elektrodenpolabstandes zur Faserbahn zur Verfügung. In 14 Fällen konnten durch die nTMS-Identifikation des primär motorischen Kortex alle Faserbahnen für das Hand- und Fußareal auf beiden Hirnhälften dargestellt werden. In weiteren 8 Fällen konnte nur eine unvollständige Darstellung der Faserbahnen in mindestens einem Hand- oder Fußareal des motorischen Kortex erfolgen, da die nTMS bei vorzeitigem Abbruch der Untersuchung durch den Patienten nicht vollständig durchgeführt werden konnte. Nach Traktographie unter Verwendung der nTMS konnten insgesamt 272 Mindestabstände in mm getrennt nach Hand- und Fußareal sowie Elektrodenpol gemessen werden. Getrennt nach den Elektrodenpolen ergaben sich folgende Werte für Mittelwert, Median und Standardabweichung:

- Elektrodenpol 0: Mittelwert 2,8 mm, Median 2,5 mm, Standardabweichung 2,2
- Elektrodenpol 1: Mittelwert 3,3 mm, Median 3,05 mm, Standardabweichung 2,1
- Elektrodenpol 2: Mittelwert 3,4 mm, Median 2,8 mm, Standardabweichung 2,1
- Elektrodenpol 3: Mittelwert 4,2 mm, Median 4,05 mm, Standardabweichung 2,2

Durchschnittlich lag der Mindestabstand aller ermittelten Werte bei 3,5 mm, der Median lag bei 3,2 mm. Die Standardabweichung betrug 2,2.

Abbildung 15 gibt einen Überblick über die erhobenen Mindestabstände in mm getrennt nach Elektrodenpol sowie des Start-ROI im Hand- bzw. Fußareal.

Tiefe Hirnstimulation - Vorhersage intraoperativer Stimmulationsnebenwirkungen durch motorisch evozierte Potentiale im Vergleich zur Traktographie

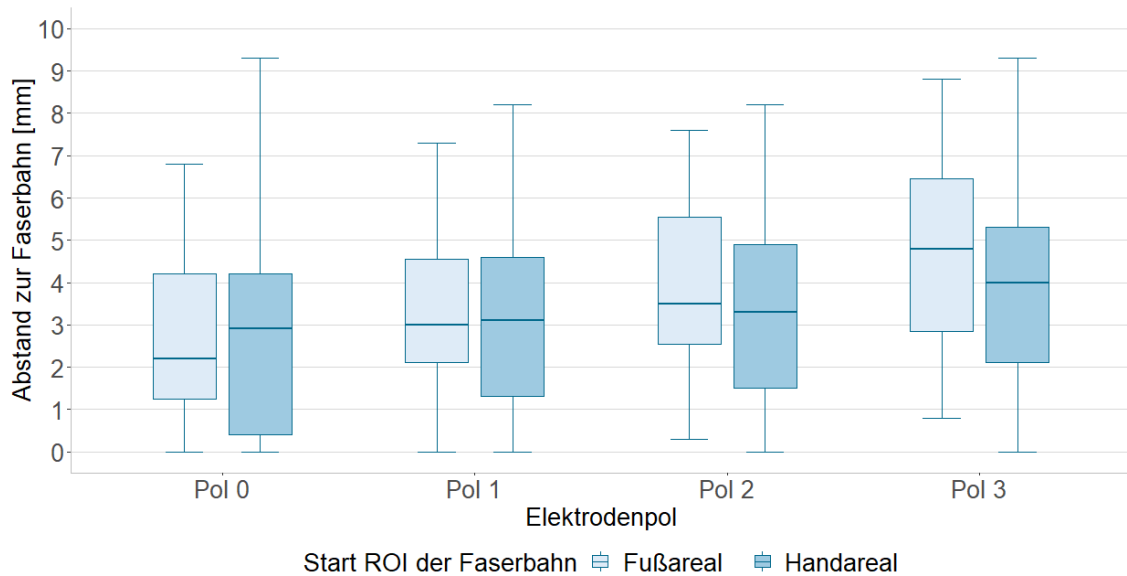


Abbildung 15 Mindestabstand vom Elektrodenpol zur Faserbahn in mm bei Identifikation des Motorkortex mittels nTMS getrennt nach Start-ROI im Fuß- oder Handareal.

3.1.5. Poltestung

Die Poltestung wurde im Durchschnitt vier bis fünf Tage postoperativ durchgeführt. Die ausführlichen Protokolle der Poltestung mit Aufzeichnung der postoperativen Nebenwirkungsschwelle lagen bei 36 Patienten vor, wobei in zwei Fällen keinerlei Nebenwirkungen und somit auch keine Schwellenwerte dokumentiert werden konnten. Insgesamt wurden postoperativ 202 Nebenwirkungsschwellen in Volt notiert. In weiteren 81 Fällen war kein Schwellenwert bestimmbar, da keine Nebenwirkungen auftraten. Getrennt nach den Elektrodenpolen ergaben sich folgende Werte für Mittelwert, Median und Standardabweichung:

- Elektrodenpol 0: Mittelwert 3,5 V, Median 4 V, Standardabweichung 1,0
- Elektrodenpol 1: Mittelwert 3,8 V, Median 4 V, Standardabweichung 1,0
- Elektrodenpol 2: Mittelwert 4,1 V, Median 4 V, Standardabweichung 0,9
- Elektrodenpol 3: Mittelwert 4,2 V, Median 4 V, Standardabweichung 1,0

Die durchschnittliche Schwelle aller bestimmten Werte bis zum Auftreten von Nebenwirkungen lag bei 3,9 Volt, der Median lag bei 4 Volt. Die Standardabweichung betrug 1,0. Der Modalwert lag bei 4 V.

Eine Übersicht über die gemessenen Nebenwirkungsschwellen in Volt findet sich in Abbildung 16.

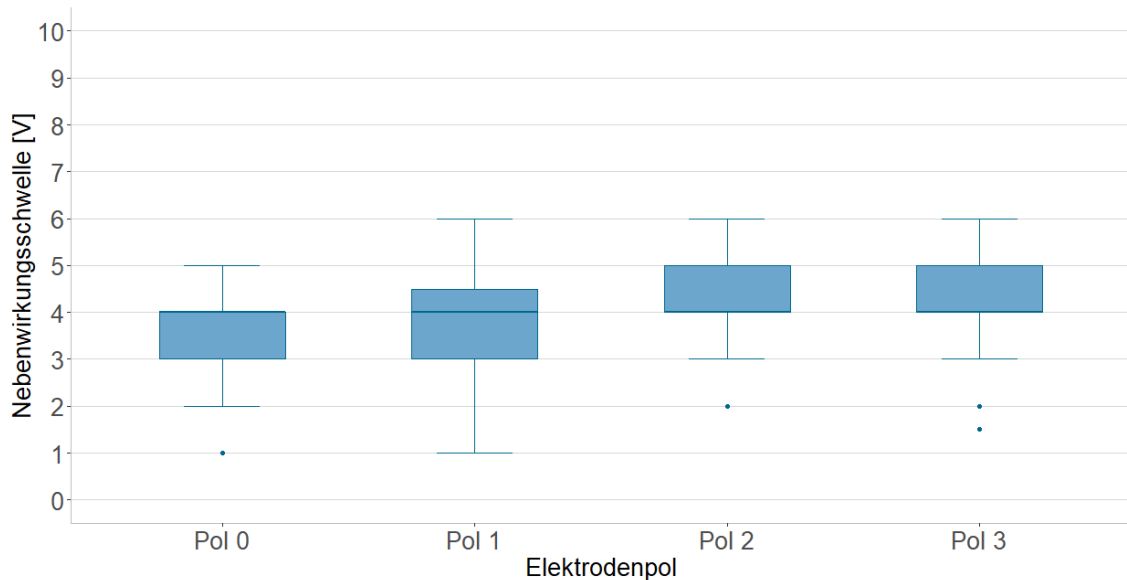


Abbildung 16 Nebenwirkungsschwelle im Rahmen der Poltestung in Volt getrennt nach Elektrodenpolen.

Zusätzlich zur Nebenwirkungsschwelle in Volt wurde auch bei der Poltestung die Art der aufgetretenen Nebenwirkung festgehalten. In 87 Fällen traten keine Nebenwirkungen auf. Weiterhin wurden 272 Nebenwirkungen registriert, wobei auch mehrere verschiedene Nebenwirkungen gleichzeitig auftreten konnten. Einen Überblick über die aufgetretenen Nebenwirkungen sowie deren Häufigkeit gibt Abbildung 17. Diese zeigt, dass am häufigsten Dysarthrien auftraten gefolgt von Kapselreizung und Okulomotorikstörungen.

Tiefe Hirnstimulation - Vorhersage intraoperativer Stimmulationsnebenwirkungen durch motorisch evozierte Potentiale im Vergleich zur Traktographie

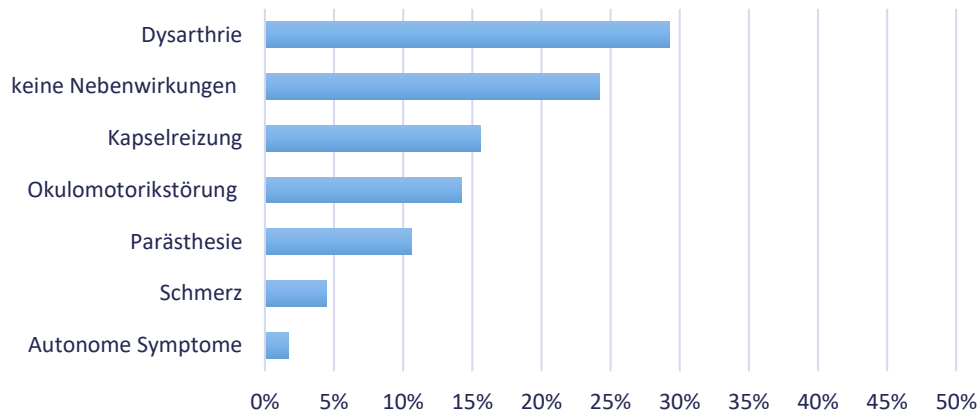


Abbildung 17 Übersicht über die postoperativ aufgetretenen Nebenwirkungen nach prozentualer Häufigkeit. Am häufigsten wurden Dysarthrien, Kapselreizung und Okulomotorikstörung beschrieben. In 24% der Fälle traten jedoch keine Nebenwirkungen auf, sodass bis zur gemessenen Volt-Grenze kein Schwellenwert notiert werden konnte.

3.2. Interferenzstatistik: Lineare Regressionsanalyse

3.2.1. Selektion der vorhandenen Datensätze

Die Ableitung der Nebenwirkungsschwelle innerhalb eines Trajektes erfolgte wie bereits beschrieben an verschiedenen Abständen in Bezug auf den definierten Zielpunkt. Die weiteren Parameter (MEP, Poltestung Traktographie) wurden dagegen über die Elektrodenpole der endgültig positionierten Stimulationselektrode abgeleitet, sodass sich eine Diskrepanz bezüglich des Ableitungsortes der Messwerte ergab. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Werte zu gewährleisten, sollten daher nur Werte miteinander verglichen werden, die an ähnlichen Positionen abgeleitet worden waren. Hierfür wurde anhand der intraoperativ notierten endgültigen Position der Stimulationselektrode (im folgenden Beispiel: Kontakt 0 Mitte Zielpunkt) und der Elektrodenpolabstände (siehe hierfür Tabelle 2) bestimmt, an welcher Position innerhalb des Trajektes die Ableitung der Nebenwirkungsschwelle erfolgte. Eine Veranschaulichung dieses Prinzips findet sich in folgender Abbildung 18.

In die Auswertungen gingen nur die Nebenwirkungsschwellen ein, deren Messort mit der Lage eines Elektrodenpoles übereinstimmte. Befand sich ein Messort zwischen zwei Elektrodenpolen wurden jeweils die Durchschnittswerte der angrenzenden Elektrodenpole von MEP und Poltestung für die Korrelation verwendet.

Tiefe Hirnstimulation - Vorhersage intraoperativer Stimmulationsnebenwirkungen durch motorisch evozierte Potentiale im Vergleich zur Traktographie

Beispiel: Pat. 46, Elektrodenlage: zentral, Kontakt 0 Mitte Zielpunkt, Elektrode 3389 rechtshirrig

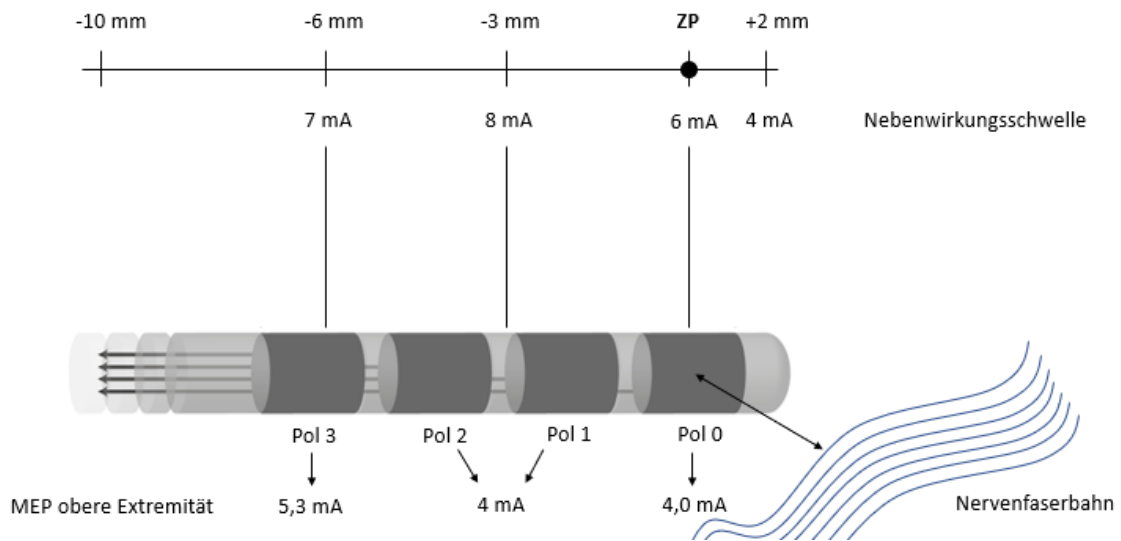


Abbildung 18 Beispiel zum Vergleich des Ableitungsortes von Nebenwirkungsschwelle, MEP, Faserbahnabstand und Poltestung (in Grafik nicht dargestellt). Im Beispiel Pat. 46, rechtshirnrige Elektrode 3389 mit Elektrodenendlage im zentralen Trajekt. Die Mitte des Elektrodenpols 0 wurde im Zielpunkt platziert. Die Nebenwirkungsschwellen wurden an den Messpunkten -6mm, -3mm, am Zielpunkt und +2mm mittels der Mikroelektrode erhoben. Nur die Nebenwirkungsschwellen bei -6mm, -3mm und dem Zielpunkt korrelieren mit der Endlage der Elektrodenpole bei Pol 3, zwischen Pol2/Pol1 sowie Pol0. Über die Elektrodenpole wurden neben den MEP auch die Abstände zur Faserbahn und die Nebenwirkungsschwelle bei der Poltestung (hier nicht abgebildet) abgeleitet. Bei Erhebung einer Nebenwirkungsschwelle zwischen zwei Polen wurde der Durchschnitt beider Pole für die Auswertung von MEP und Poltestung verwendet. Der Abstand zur Nervenfaserbahn wurde von der Mitte jedes Elektrodenpols ausgehend gemessen und wurde mit der korrelierenden Nebenwirkungsschwelle verglichen. Ergab sich zu einem Elektrodenpol keine korrelierende Nebenwirkungsschwelle (wie in diesem Beispiel zu Pol 1 und Pol 2) konnten die gemessenen Faserbahnabstände zu diesen Polen nicht in der Auswertung berücksichtigt werden. Die erhobene Nebenwirkungsschwelle bei +2mm konnte mit keinem Elektrodenpol korreliert werden und geht daher nicht in die Auswertung ein.

Nach Anwendung der obigen Selektion konnten insgesamt 248 der 300 gemessenen Nebenwirkungsschwellen mit einem Elektrodenpol überein gebracht werden. In 144 Fällen konnte dabei eine Nebenwirkungsschwelle in mA festgehalten werden, wohingegen in 104 Fällen keine Nebenwirkungen auftraten.

Der Mittelwert der Nebenwirkungsschwellen lag hier bei 4,6 mA und der Median bei 5 mA. Die Standardabweichung lag bei 1,7. Die Verteilung der Werte nach Zuordnung zu den Elektrodenpolen wird in Abbildung 19 grafisch dargestellt.

Tiefe Hirnstimulation - Vorhersage intraoperativer Stimmulationsnebenwirkungen durch motorisch evozierte Potentiale im Vergleich zur Traktographie

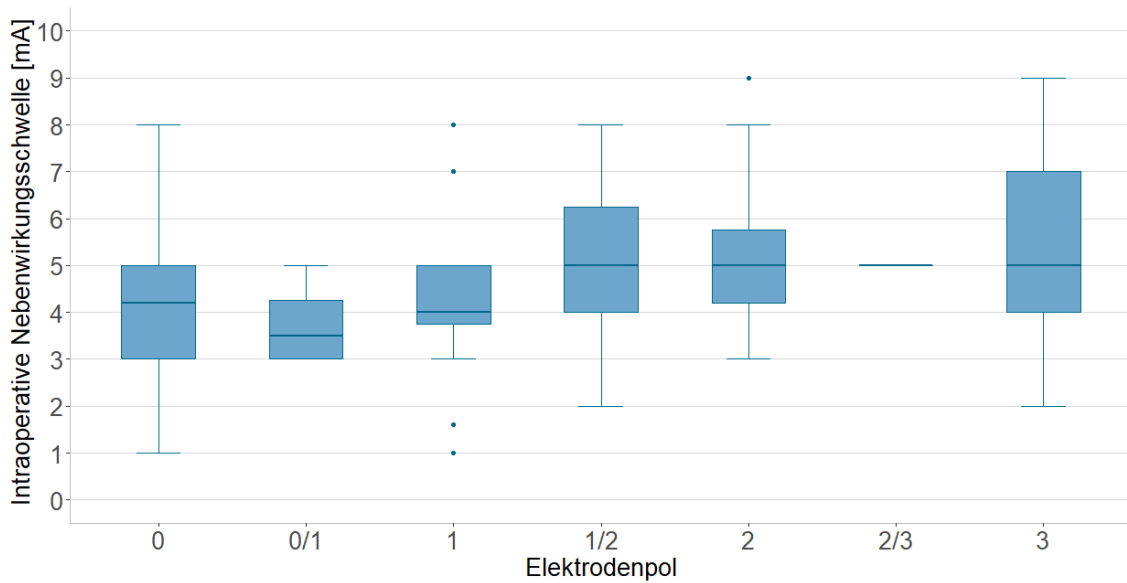


Abbildung 19 Verteilung der intraoperativ gemessenen Nebenwirkungsschwellen in mA nach Zuordnung zu den einzelnen Elektrodenpolen. Ausreißer werden durch die Punkte dargestellt, der Median wird als Strich innerhalb des Boxplot dargestellt. Zwischen Pol 2 und 3 lagen nur zwei Schwellenwerte zu jeweils 5 mA. Die Nebenwirkungsschwellen an den Stellen 0/1, 1/2, und 2/3 wurden zwischen den zwei genannten Elektrodenpolen erfasst.

3.2.2. Korrelation Nebenwirkungsschwelle und MEP

Für die Korrelation der intraoperativ gemessenen Nebenwirkungsschwelle mit den MEP-Schwellenwerten standen insgesamt 246 Nebenwirkungs-Schwellenwerte (davon 144 Schwellenwerte und in 102 Fällen keine Nebenwirkung) und 476 MEP-Schwellenwerte (fazial: 100, Obere Extremität: 188, Untere Extremität: 188) zur Verfügung.

Es erfolgte eine Korrelation der Nebenwirkungsschwellen mit den MEP-Schwellenwerten getrennt nach Ableitung an der fazialen Muskulatur, oberen Extremität oder unteren Extremität. Zudem wurde auch eine Korrelation mit einem Durchschnittswert aller gemessenen MEP für den jeweiligen Elektrodenpol durchgeführt. In der angewandten multiplen Regressionsanalyse konnte für keine dieser Korrelationen ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden:

- Korrelation mit fazialer MEP Ableitung (64 Beobachtungen): $p = 0,4128$,
- Korrelation mit MEP Obere Extremität (105 Beobachtungen): $p = 0,5797$
- Korrelation mit MEP Untere Extremität (105 Beobachtungen): $p = 0,8766$
- Korrelation mit MEP-Gesamtdurchschnittswert (105 Beobachtungen): $p = 0,8181$

Weder Stimulationsort (VIM, STN; GPi), die Stimulationsseite (rechts- oder linkshirrig), der Elektrodenpol noch das endgültig gewählte Trajekt für die Implantation der Elektrode hatten hierauf einen Einfluss. Die folgende Grafik gibt einen Überblick über die Korrelation von Nebenwirkungsschwelle und MEP:

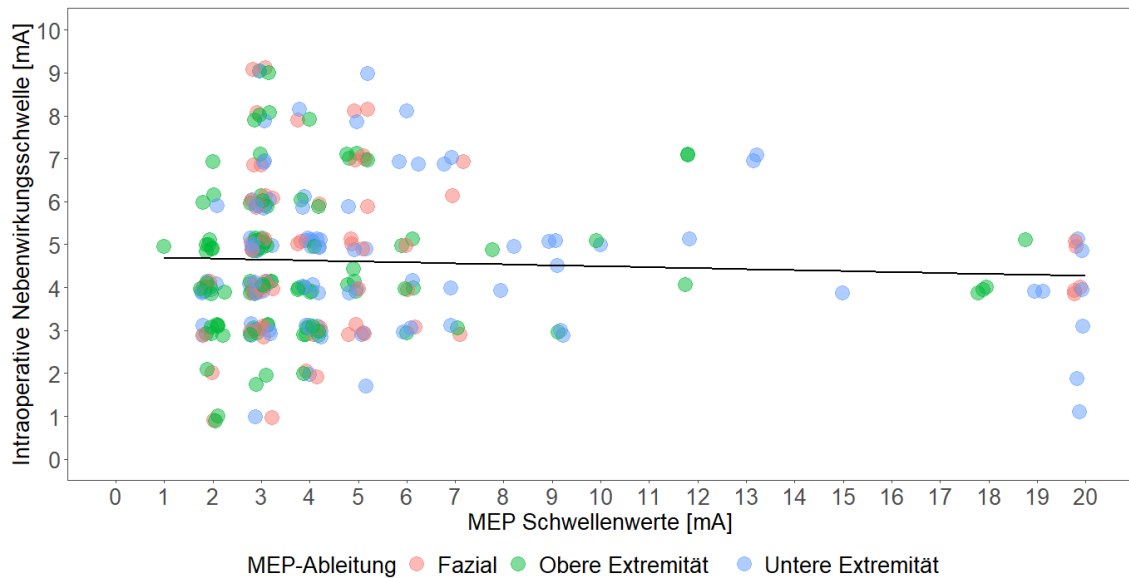


Abbildung 20 Korrelation der intraoperativen Nebenwirkungsschwelle [mA] und den MEP-Schwellenwerten [mA]. Die unterschiedlichen Farben zeigen dabei den Ableitungsort der MEP getrennt nach fazial, oberer Extremität und unterer Extremität an. Für die Darstellung wurde eine leichte Verzerrung der Punkte gewählt, um überlappende Datenpunkte besser darstellen zu können. Weiterhin ist die Regressionsgerade eingezeichnet.

Betrachtete man die Gesamtdurchschnittswerte der MEP an den jeweiligen Elektrodenpolen im Vergleich zu den korrelierenden Nebenwirkungsschwellen zeigte sich in 54% der Messungen ein kleinerer MEP Schwellenwert im Vergleich zur Nebenwirkungsschwelle. In 34% war der MEP-Schwellenwert größer und in 12% waren beide Werte gleich. Eine Unterteilung der MEP-Schwellenwerte nach ihrem Ableitungsort kann der folgenden Tabelle entnommen werden:

Tiefe Hirnstimulation - Vorhersage intraoperativer Stimulationsnebenwirkungen durch motorisch evozierte Potentiale im Vergleich zur Traktographie

	gesamt	fazial	Obere Extremität	Untere Extremität
<i>MEP-Schwelle > Nebenwirkungsschwelle</i>	34%	37%	30%	41%
<i>MEP-Schwelle < Nebenwirkungsschwelle</i>	54%	52%	60%	48%
<i>MEP-Schwelle = Nebenwirkungsschwelle</i>	12%	11%	10%	11%

Tabelle 5 Vergleich der MEP-Schwellenwerte unterteilt nach Ableitungsort mit den korrelierenden Nebenwirkungsschwellen.

In Fällen, in denen keine Nebenwirkungsschwelle abgeleitet werden konnte, wurde für die Stimulation eine Stromstärke von 3 bis 6 mA, durchschnittlich bis 5mA, verwendet. Betrachtete man die korrespondierenden MEP-Schwellenwerte lagen diese in 26% (MEP-Schwelle Obere Extremität) beziehungsweise 41% (MEP-Schwelle fazial und MEP-Gesamtschwelle) sowie 44% (MEP-Schwelle Untere Extremität) über 5mA.

In einem weiteren Auswertungsschritt wurde nur der Zielpunkt STN sowie motorische Nebenwirkungen (Dysarthrie, Okulomotorikstörungen und Kapselreizung) berücksichtigt und die gemessene Nebenwirkungsschwelle mit den korrelierenden MEP-Schwellen verglichen. Doch auch hier ergab sich kein signifikanter Zusammenhang (p-Wert 0,5141 bei Korrelation der Nebenwirkungsschwellen selektiert nach STN sowie motorischen Nebenwirkungen mit den MEP-Gesamtschwellenwerten).

3.2.3. Korrelation Nebenwirkungsschwelle und Faserbahnabstand

3.2.3.1. Nebenwirkungsschwelle und Traktographie anatomisch

In einer weiteren Datenanalyse erfolgte die Korrelation der intraoperativen Nebenwirkungsschwellen aufgeteilt nach Elektrodenpol mit den gemessenen Faserbahnabständen zu den jeweiligen Polen.

Es ergab sich eine signifikante Korrelation mit $p = 0,0022$ der Nebenwirkungsschwelle mit dem gemessenem Faserbahnabstand (210 Beobachtungen) nach anatomischer Bestimmung der ROI. Auch in dieser Analyse hatten weder Stimulationsseite oder Elektrodenpol noch Trajekt oder die ROI (Hand oder Fußareal) einen signifikanten Einfluss. Die Regressionsgerade ließe sich dabei über die Formel $y = 0,2048x + 4,3577$ beschreiben.

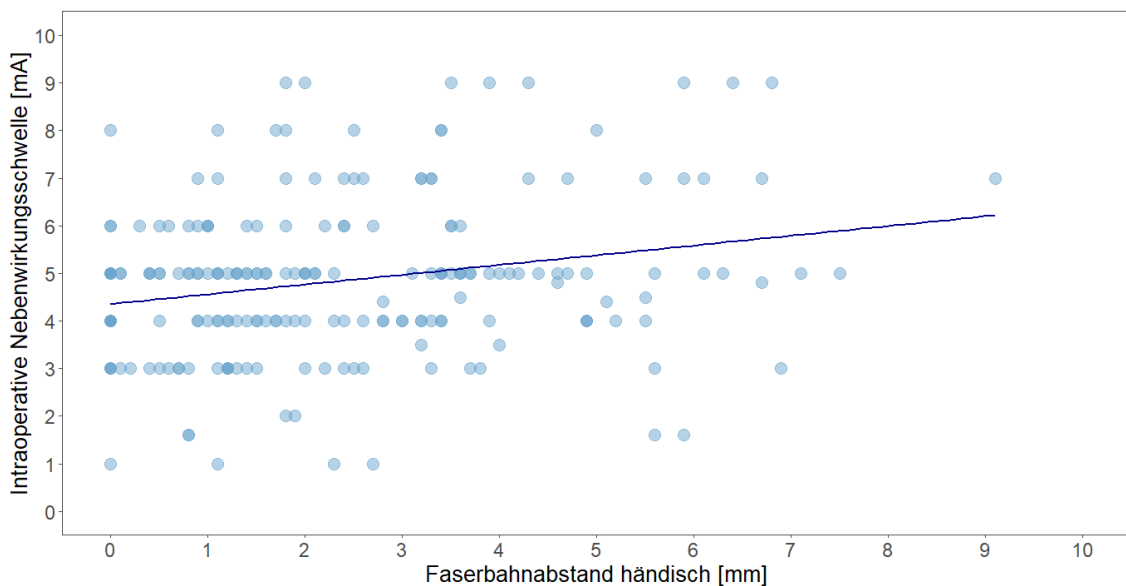


Abbildung 21 Korrelation der intraoperativen Nebenwirkungsschwelle [mA] und dem Faserbahnabstand [mm] bei Traktographie mittels anatomischer ROI. Je dunkler die Farbe der dargestellten Punkte, desto mehr Werte überlappen an dieser Stelle. Weiterhin ist die Regressionsgerade eingezeichnet.

3.2.3.2. Nebenwirkungsschwelle und Traktographie mittels nTMS

Für die Korrelation der Nebenwirkungsschwelle mit den gemessenen Mindestabständen bei Verwendung der ROI über nTMS standen nur 61 Beobachtungen zu Verfügung. In der Regressionsanalyse konnte mit $p = 0.5946$ kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

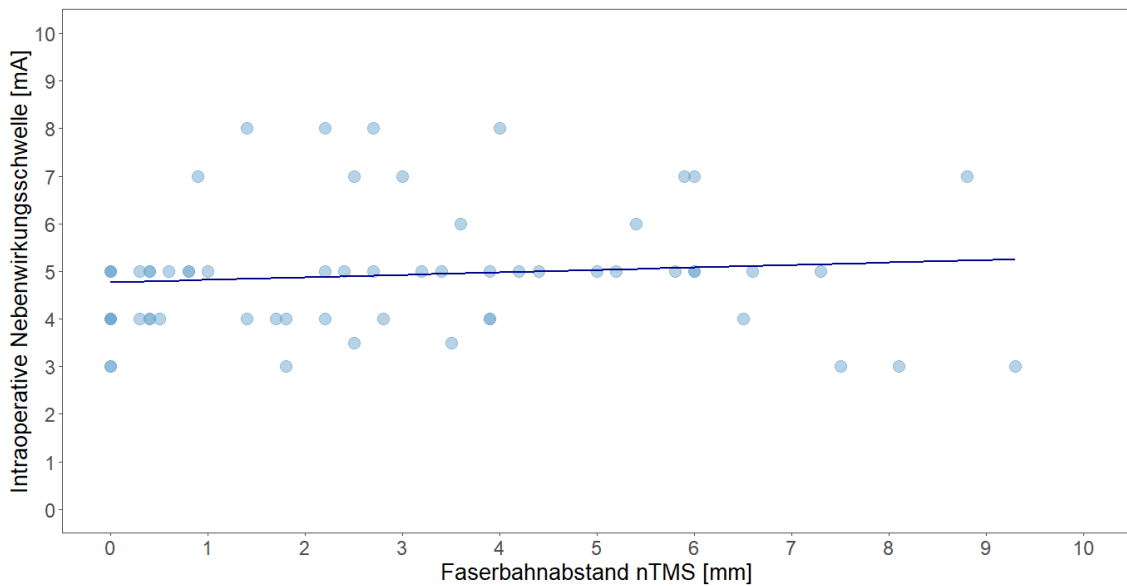


Abbildung 22 Korrelation der intraoperativen Nebenwirkungsschwelle [mA] und dem Faserbahnabstand [mm] bei Traktographie mittels nTMS ROI. Je dunkler die Farbe der dargestellten Punkte, desto mehr Werte überlappen an dieser Stelle. Weiterhin ist die Regressionsgerade eingezeichnet

3.2.4. Korrelation Nebenwirkungsschwelle und Poltestung

Es ergaben sich 81 Korrelationen, an denen intra- und auch postoperativ eine Nebenwirkungsschwelle festgehalten werden konnte. Ein Vergleich der Werte war nur über eine Abschätzung möglich, da intraoperativ im Strommodus [mA] und postoperativ im Spannungsmodus [V] gemessen wurde. Eine Umrechnung der Einheiten über das Ohm'sche Gesetz war nicht möglich, da der Widerstand der Elektroden nicht einen festen Wert betrug, sondern schwanken konnte. In der Theorie wurde aber bei einem höheren intraoperativen Schwellenwert auch ein höherer postoperativer Schwellenwert erwartet.

In der Regressionsanalyse konnte ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,03$) nachgewiesen werden. Dabei ergab sich kein signifikanter Einfluss der Elektrodenpole,

Stimulationsseite, des Trajektes oder der Diagnosegruppe. Die Regressionsgerade ließe sich durch die Formel $y = 0,4236x + 2,978$ beschreiben.

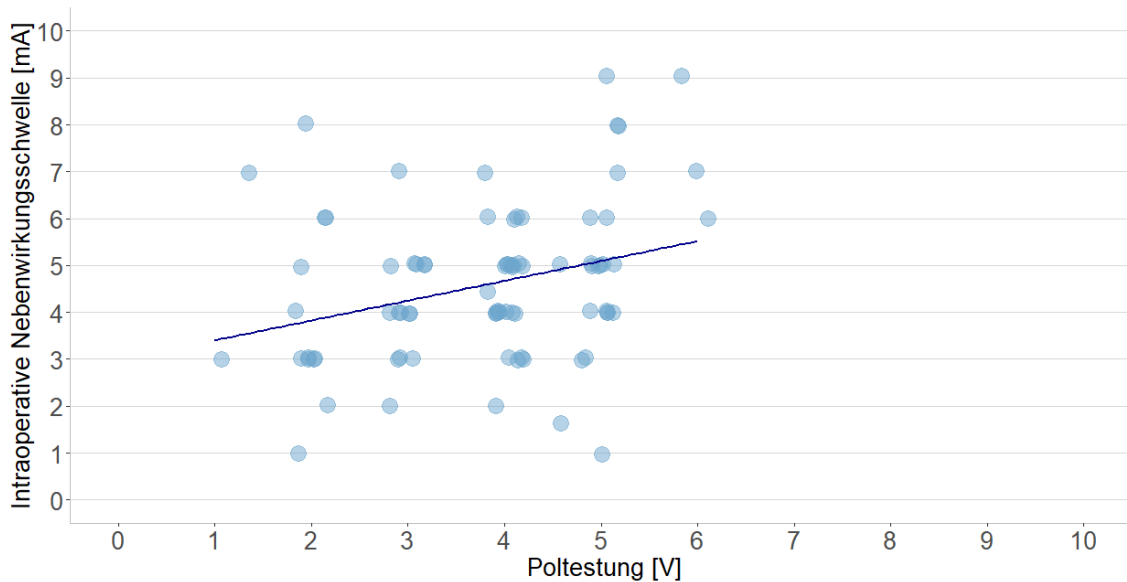


Abbildung 23 Korrelation der intraoperativen Nebenwirkungsschwelle [mA] und der postoperativen Nebenwirkungsschwelle [V]. Für die Darstellung wurde eine leichte Verzerrung gewählt, um überlappende Werte besser darstellen zu können. In blau ist zudem die Regressionsgerade eingezeichnet

Bei direktem Vergleich der eingeschlossenen Werte in die Regressionsanalyse zeigten sich in über 56% der Fälle intraoperativ höhere Nebenwirkungsschwellen als postoperativ. In 21% waren die postoperativen Schwellenwerte höher und in 23% der Fälle zeigten sich beide Werte gleich. Auch in diesem direkten Vergleich muss beachtet werden, dass die Werte nicht in der gleichen Einheit gemessen worden waren und eine Umrechnung nicht möglich war.

4. Diskussion

Die Tiefe Hirnstimulation ist eine etablierte Therapieoption zur Behandlung von Bewegungsstörungen, welche nicht mehr ausreichend auf eine medikamentöse Therapie ansprechen.^{130,153,168} Um ein möglichst gutes klinisches Ergebnis mit gutem therapeutischem Effekt und nur geringen Nebenwirkungen zu erreichen, ist eine optimale Platzierung der Stimulationselektrode innerhalb der Zielstruktur unverzichtbar. Deswegen wird während der Operation neben einer elektrophysiologischen Bestimmung des Zielgebietes (Mikroelektrodenableitung) eine intraoperative Teststimulation (Makrostimulation) am wachen Patienten durchgeführt. Dies dient unter anderem der Detektion von Nebenwirkungen, welche durch die Ausbreitung des elektrischen Stimulationsfeldes der Elektrode auf benachbarte Faserbahnen wie der Pyramidenbahn innerhalb der Capsula interna ausgelöst werden, da diese die späteren therapeutischen Einstellungen limitieren.^{192,193} Letztendlich erfolgt anhand der Mikroelektrodenableitung und Makrostimulation die endgültige Auswahl der Endlage der Stimulationselektrode. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass in 45% der erhobenen Fälle von dem zuvor geplanten zentralen Trajekt abgewichen worden war. Da die Makrostimulation eine Mitarbeit des Patienten erfordert und daher im Wachzustand durchgeführt werden muss, stellte sich die Frage, welche alternativen Verfahren für die Optimierung der Platzierung der endgültigen Stimulationselektrode genutzt werden könnten. Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob die intraoperativ erhobene Nebenwirkungsschwelle im Rahmen der Makrostimulation durch die Verwendung von MEP oder Traktographie vorausgesagt werden könnte, um diese Verfahren in Zukunft im Rahmen der Tiefen Hirnstimulation einsetzen zu können. Von Vorteil wäre unter anderem, dass der Einsatz von MEP oder Traktographie auch bei unkooperativen oder sedierten Patienten möglich wäre.

4.1. Intraoperative Nebenwirkungsschwelle und MEP

In vorausgehenden Arbeiten wurde bereits über eine intraoperative Ableitung von sensibel Evozierten Potentialen (SEP) zur besseren Lokalisation des Zielpunktes berichtet.^{194,195} Weiterhin konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass über

die Stimulationselektroden die Auslösung von Evozierten Potentialen möglich ist, welchen die Aktivierung der Pyramidenbahn zu Grunde liegt.^{192,196,197}

In dieser Arbeit erfolgte der Vergleich der intraoperativ erhobenen Nebenwirkungsschwelle mittels Makrostimulation mit den über die endgültige Stimulationselektrode abgeleiteten MEP. Theoretisch wurde erwartet, dass die MEP-Schwellenwerte positiv mit den intraoperativen Nebenwirkungsschwellen korrelieren. Dem zu Grunde liegend wurde bei niedrigen Schwellenwerten ein geringer Abstand der Stimulationselektrode zu den motorischen Faserbahnen erwartet, da ein kleineres elektrisches Feld bereits zu einer Stimulation der Faserbahnen führt. Dass eine positive Korrelation zwischen dem Abstand der Stimulationselektrode zu motorischen Faserbahnen der Pyramidenbahn und den intraoperativ abgeleiteten MEP-Schwellenwerten besteht, konnte bereits durch Forster et al. bestätigt werden.⁹⁹ Außerdem beschrieben Tommasi et al.¹⁹³ einen Zusammenhang zwischen dem Abstand des verwendeten Elektrodenpols der Stimulationselektrode zur Pyramidenbahn und der postoperativ gemessenen Nebenwirkungsschwelle, welche über diesen Elektrodenpol ausgelöst wurde. Um insbesondere motorische Nebenwirkungen durch Aktivierung der Pyramidenbahn auszulösen wurde für die Studie aber eine höhere Pulsbreite als für die chronische Stimulation üblich verwendet. Beide Studien stützen die Hypothese dieser Arbeit, dass eine Aktivierung der Pyramidenbahn durch die Stimulation bei THS erfolgt, und zu stimulationsbedingten Nebenwirkungen führen kann sowie auch ein Zusammenhang zu den ausgelösten MEP bestehen könnte.

In der durchgeführten Regressionsanalyse zeigte sich kein direkter Zusammenhang zwischen den intraoperativen Nebenwirkungsschwellen und den gemessenen MEP. Dabei hatten weder der MEP-Ableitungsort (Obere Extremität, Untere Extremität, fazial) noch der zur Ableitung verwendete Elektrodenpol oder auch das Zielgebiet (STN, VIM, GPI) einen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis. Der Abbildung 20 kann dabei eine breite Streuung der gemessenen Werte entnommen werden. Insbesondere die MEP zeigten mit einer großen Standardabweichung bis zu 4,9 eine breite Streuung, wobei hier auch die Ausreißerwerte bis zu 20 mA zu berücksichtigen sind.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei Betrachtung der MEP-Schwellenwerte, dass diese in bis zu 60% der Messungen kleiner waren als die korrespondierenden Nebenwirkungsschwellen. Lediglich in bis zu 12% der Fälle nahmen intraoperative Nebenwirkungsschwelle und MEP-Schwelle denselben Wert an. Dabei lagen die MEP im Durchschnitt um 5 mA und die Nebenwirkungsschwellen um 4 mA. In Zusammenschau ergab sich zwar keine signifikante Korrelation, bis zu 72% der intraoperativ gemessenen Nebenwirkungsschwellen waren aber entweder gleich oder größer als der korrespondierenden MEP-Schwellenwert. Letztendlich könnte dies darauf hinweisen, dass die MEP häufiger durch eine niedrigere Stromstärke auslösbar sind und dadurch zu einem vorsichtigerem Vorgehen bei der Operation und einem Spielraum bis zum Auftreten intraoperativer Nebenwirkungen führen könnten.

Mahlknecht et al.¹⁹⁷ konnten in einer kleinen Kohorte von 20 Patienten eine direkte Korrelation der MEP abgeleitet am aktiven Elektrodenpol und der verwendeten Stimulationsamplitude bei der chronischen Stimulation postoperativ darstellen. Die gemessenen MEP lagen dabei höher als die verwendeten Stimulationsamplituden, außerdem wurden bei niedriger gemessenen MEP auch niedrigere Stimulationsamplituden verwendet. Insgesamt vermuteten die Autoren daher, dass höhere Stimulationsparameter wahrscheinlich zu Nebenwirkungen führen und daher vermieden werden. Dies könnte auch mit dem Trend dieser Arbeit vereinbar sein, dass die Nebenwirkungsschwellen häufiger über den korrespondierenden MEP-Schwellenwerten lagen.

In zukünftigen Arbeiten wäre zudem eine Korrelation der MEP mit der postoperativen Nebenwirkungsschwelle beziehungsweise dem klinischen Ansprechen der Patienten auf die chronische Stimulation wünschenswert. Sollte hier eine Korrelation bestehen könnte die Ableitung von MEP bereits intraoperativ einen Hinweis auf das klinische Ansprechen der Patienten postoperativ geben.

Das trotz einer, im Vergleich zu anderen Studien in diesem Themengebiet, großen Patientenkohorte keine Korrelation nachgewiesen werden konnte, kann durch verschiedene Faktoren im Studiendesign erklärt werden: Zum einen erfolgte die Messung der Nebenwirkungsschwellen am wachen Patienten, während die Ableitung

der MEP-Schwellen unter Allgemeinanästhesie erfolgte. ZNS-dämpfende Medikamente wie sie auch in der vorliegenden Arbeit für die Allgemeinanästhesie verwendet wurden (Propofol, Fentanyl und Remifentanyl) und auch die Muskelrelaxanzien können zu Amplitudenminderungen bis zum Verschwinden einer Reizantwort führen. Insbesondere auch Benzodiazepine wie das in dieser Studie verwendete Midazolam zeigen eine besonders starke Abschwächung der MEP.¹⁹⁸ Insgesamt könnte die Messung in Allgemeinanästhesie daher zu höheren MEP-Schwellenwerten führen, wobei die MEP in dieser Studie eher unter den Nebenwirkungsschwellen lagen. Für zukünftige Studien würde sich dennoch eine Messung der MEP am wachen Patienten empfehlen, um die Ergebnisse nicht zu beeinträchtigen.

Zum anderen mussten auf Grund der durchgeführten Selektion der vorliegenden Daten viele Messergebnisse verworfen werden und gingen daher nicht in die Regressionsanalysen ein. So gingen Messpaare, an denen keine Nebenwirkungsschwelle festgehalten werden konnte wegen fehlender Vergleichbarkeit nicht in die Regressionsanalyse ein. Dies betraf bezüglich der intraoperativen Schwellenwerte knapp 41% der Messversuche. Gegebenenfalls sollte hier in weiteren Studien, insofern ethisch tolerabel (Verlängerung der Operationsdauer, größere Belastung für den Patienten), eine Messung bis zum Auftreten von intraoperativen Nebenwirkungen forciert werden, um einen Schwellenwert notieren zu können. Allerdings erscheint dieses Vorgehen auch technisch problematisch, da eine zu hohe Stromstärke zu einer erhöhten Stromdichte in der Stimulationselektrode führen würde und es hierdurch zu Gewebeschäden kommen kann.

Außerdem wurden nur Nebenwirkungsschwellen in die Regression miteinbezogen, welche an der späteren Endlage eines Elektrodenpoles abgeleitet wurden (siehe hierfür Abbildung 18 und Kapitel 3.2.1). Für alle anderen Nebenwirkungsschwellen lag kein korrelierendes MEP vor, sodass auch hier Daten ausgeschlossen wurden. Von insgesamt 300 Messungen im Rahmen der Makrostimulation verblieben für die Auswertung nur 144 Nebenwirkungsschwellenwerte beziehungsweise 64 oder 105 Messpaare aus MEP nach Ableitungsort und zuordbarer Nebenwirkungsschwelle.

Weiterhin spielen auch die verschiedenen Ableitungsorte von Nebenwirkungsschwelle und MEP-Schwellenwert eine wichtige Rolle, wodurch eine fehlende Korrelation erklärt werden könnte. Diese wurden zwar so gut wie möglich versucht zu korrelieren, eine

Ungenauigkeit bezüglich der Ableitungsorte ist aber nicht auszuschließen. Bereits wenige Millimeter Abweichung können zu einem entscheidend anderen Ergebnis der Schwellenwerte führen. Zukünftig wäre es daher wünschenswert eine Ableitung von MEP und intraoperativer Nebenwirkungsschwelle über dieselbe Elektrode (Test- bzw. implantierte Elektrode) am selben Messort durchzuführen. Auch bildgestützte oder koordinatengestützte¹⁹⁹ Verfahren wären denkbar, um die Stimulation am selben Messort zu garantieren. Alternativ wäre auch eine genaue Simulation der intraoperativen Lage der Mikroelektrode eine Möglichkeit: um dies zu ermöglichen könnten im Rahmen der Mikrostimulation neben den aufgetretenen Nebenwirkungen auch die genauen Koordinaten der Testelektrode zum Messzeitpunkt erhoben werden. Anhand dieser Koordinaten kann dann der genaue Verlauf der Testelektrode in die Planungssoftware integriert werden.²⁰⁰

Weiterhin sollte auch der unterschiedliche Aufbau der verschiedenen Stimulationselektroden berücksichtigt werden: So wurde für die Teststimulation eine Mikroelektrode verwendet, welche einen geringeren Durchmesser aufwies und sich im Aufbau von der später implantierten Stimulationselektrode unterschied. Verschiedene computergestützte Simulationen konnten zwar zeigen, dass sich mit den Mikroelektroden ähnliche Stimulationsfelder wie mit den endgültigen Stimulationselektroden erzielen lassen.^{201,202} Allerdings führen neben Elektrodesign und verwendeter Stimulationseinstellungen bereits geringe Abweichungen in der Elektrodenpositionierung zu einer anderen Ausprägung des durch Stimulation induzierten elektrischen Feldes woraus eine Stimulation unterschiedlicher Nervenfaserbahnen resultieren kann.²⁰³ Der Austausch der Testelektrode gegen die spätere Stimulationselektrode erfolgte unter Röntgenkontrolle, wobei kleinere Abweichungen in der Positionierung nicht ausgeschlossen werden können. Bereits diese kleineren Abweichungen könnten zu einem anderen Stimulationsfeld geführt haben, woraus sich andere Schwellenwerte bei Ableitung der MEP und auch der späteren postoperativen Poltestung ergeben können. Auch hier wäre der Einsatz intraoperativer Bildgebung mittels CT oder MRT sinnvoll, um eine bessere Übereinstimmung der Elektrodenpositionierung zu erreichen.²⁰⁴⁻²⁰⁶

Als weiterer Punkt muss diskutiert werden, dass sich in dieser Arbeit nicht ausschließlich auf Nebenwirkungsschwellen fokussiert wurde, die eine Aktivierung der motorischen

Faserbahnen der Capsula interna auslösen. Die Messung der MEP und auch die Traktographie beziehen sich aber auf die Stimulation und Lage dieser motorischen Faserbahnen. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, kann auch die Stimulation anderer Kerngebiete und Fasertrakte zu Nebenwirkungen führen. So traten zum Beispiel als zweithäufigstes Dysarthrien auf (genaue Verteilung siehe Abbildung 12, Seite 53), welche zum einen zwar durch Faserbahnen der Capsula interna ausgelöst werden,^{24,50} zum anderen aber auch auf eine Positionierung der Stimulationselektrode in der Zona incerta medial des STN und nahe der prälemniskalen Faserbahnen zwischen Ncl. ruber und STN zurückgeführt werden können.^{60,207} Dies konnten auch Mahlkecht et al.¹⁹⁷ bestätigen, die keine Korrelation zwischen Darstellung der Pyramidenbahn und dem Auftreten von Dysarthrien finden konnten. Auch Parästhesien, welche ungefähr genauso häufig wie Kapselreizungen notiert wurden, gehen nicht auf eine Aktivierung der motorischen Faserbahnen zurück.²⁸ In der vorliegenden Auswertung wurde eine Selektion bei Korrelation der MEP mit der Nebenwirkungsschwelle bei welcher Nebenwirkungen durch Reizung der Pyramidenbahn erfolgte versucht. Eine signifikante Korrelation konnte hierdurch aber nicht erreicht werden, wobei für diese Auswertung auch nur ein Teil der erhobenen Daten passend war. Um einen besseren Vergleich mit den MEP oder auch der Traktographie zu erhalten, sollte in weiteren Studien zu diesem Thema die Nebenwirkungsschwelle bis zum Auftreten von Kapselreizungen durch Aktivierung der motorischen Faserbahnen notiert werden und nur diese in die Auswertung eingeschlossen werden. Dieses Verfahren könnte jedoch bei frühem Auftreten von Nebenwirkungen, welche nicht auf eine Kapselaktivierung zurückzuführen sind, schwierig vertretbar sein. Andererseits könnten in die Studie auch die Ableitung von SEP oder die Traktographie und Abstandsmessungen zu weiteren Faserbahnen oder Kerngebieten soweit realisierbar miteinbezogen werden.

Zusammenfassend finden sich viele Gründe, welche das nicht signifikante Ergebnis erklären könnten. Es empfiehlt sich weitere Studien zu diesem Thema durchzuführen und die beschriebenen Limitationen in diesen zu berücksichtigen, um bessere Ergebnisse erreichen zu können.

Im Gegensatz zu dem vorliegenden Ergebnis beschrieben Parpaley et al.²⁰⁸ in einem Abstract eine Korrelation der MEP-Schwellenwerte und der gemessenen Schwelle für

das Auftreten von Kapselreizungen jeweils abgeleitet über die Makroelektroden spitze der Testelektrode. Auch die Ableitung von SEP über die Test- oder die endgültige Stimulationselektrode bietet insbesondere bei Patienten mit VIM-Stimulation und Parästhesien als Nebenwirkung eine Möglichkeit, um eine bessere Lageplatzierung der Stimulationselektrode zu erzielen.^{195,209}

4.2. Intraoperative Nebenwirkungsschwelle und Traktographie

Die Verwendung der Traktographie für die intraoperative Planung wird bereits erfolgreich in der Tumorchirurgie angewendet.^{109,110} In diesem Rahmen konnte eine Korrelation zwischen einer intraoperativen subkortikalen Stimulation und dem Abstand zum corticospinalen Trakt der Pyramidenbahn mittels DTI berichtet werden.²¹⁰

Mittlerweile gibt es auch Studiengruppen, welche die DTI und Traktographie für eine optimierte Zielpunktplanung im Rahmen der Tiefen Hirnstimulation befürworten und bereits erfolgreich anwendeten.^{113,112,111} So wurde zum Beispiel durch Mahlknecht et al.¹⁹⁷ eine Korrelation zwischen der motorischen MEP-Schwelle und dem über probabilistische Traktographie dargestellten aktivierten Volumen der corticospinalen und corticobulbären Faserbahnen beschrieben. Forster et al.⁹⁹ konnten eine Korrelation der MEP-Schwellenwerte mit dem Faserbahnabstand demonstrieren.

In der durchgeführten Regressionsanalyse ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen dem gemessenen Faserbahnabstand nach anatomischer Bestimmung der ROI und der intraoperativ gemessenen Nebenwirkungsschwelle. Insgesamt zeigte sich zwar eine ansteigende intraoperative Nebenwirkungsschwelle bei Zunahme des Abstandes der Stimulationselektrode, aber die Abbildung der Korrelation (Abbildung 21, Seite 64) gibt auch hier eine breite Streuung der Werte wieder.

Im Gegensatz zu Forster et al.⁹⁹, welche eine Verbesserung der Korrelation durch Bestimmung der ROI anhand von nTMS Daten erzielten, konnte in der vorhandenen Auswertung bei Verwendung der ROI nach nTMS kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Die Abstände zeigten sich bei Verwendung der anatomischen ROI im Mittel geringer ($2,6 \text{ mm} \pm 1,9 \text{ mm}$) als bei Verwendung der nTMS ($3,4 \text{ mm} \pm 2,2 \text{ mm}$), was ebenfalls nicht den Erwartungen entsprach. In Diskrepanz zu den

vorliegenden Ergebnissen konnte eine Verbesserung der Traktographie durch nTMS auch im Rahmen anderer Studien bestätigt werden^{211,212}, ebenso wie eine verbesserte Darstellung der corticospinalen Fasern innerhalb der Capsula interna.²¹³ Deutlich limitierend erscheint hier eine zu geringe Datenmenge, da zum einen nicht bei allen Patienten eine vollständige nTMS-Untersuchung vorlag und zum anderen in großer Anzahl keine Nebenwirkungsschwelle definiert werden konnte, sodass ein Großteil der Daten in der Auswertung nicht berücksichtigt werden konnten. Bei anatomischer Bestimmung der ROI lagen 210 Datenpaare für die Regressionsanalyse vor, bei Verwendung der nTMS dagegen nur 61. Gegebenenfalls könnte bei Vorliegen einer größeren Kohorte auch hier ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

Ähnlich zu unserem Studienaufbau verglichen Said et al.²¹⁴ die intraoperative Nebenwirkungsschwelle abgeleitet in Volt über die definitive Stimulationselektrode mit dem Abstand des corticospinalen Traktes zu den einzelnen Elektrodenpolen. Hierbei ergab sich ein nichtsignifikanter Trend, dass bei größer werdendem Faserbahnabstand auch die erhobenen Schwellenwerte größer wurden. Eine signifikante Korrelation konnte aber nicht festgestellt werden. Zwar wurde hierfür auch das zugrundeliegende Studiendesign bemängelt (Messung der Spannung in Volt, verwendetes DTI-Verfahren, automatisierte Abstandsmessung),^{200,215} dennoch sollten diese Ergebnisse ebenso den Anstoß geben das vorliegende Ergebnis kritisch zu hinterfragen. Coenen et al.²⁰⁰ zeigten, dass die DTI und intra- oder postoperative Elektrophysiologie eine Tendenz für eine gute Übereinstimmung zeigen. Eine signifikante Korrelation ergab sich aber nicht. Zusammenfassend wurde die DTI als Unterstützung bei der Tiefen Hirnstimulation empfohlen. Letztendlich werden in diesem Bereich noch weitere prospektive Studien zur genauen Einordnung der Ergebnisse nötig sein.

Auch für diese Korrelation war die Messung der Nebenwirkungsschwellen über die Testelektrode und die Messung der Faserbahnabstände zur endgültigen Stimulationselektrode limitierend. Dies führte auch für diese Korrelation, wie bereits im vorherigen Kapitel beschrieben, zu einer Ungenauigkeit des Mess- beziehungsweise Stimulationsortes. Bei Rekonstruktion beziehungsweise Simulation der

Mikroelektrodenlage könnte die Abstandsmessung zur Mikroelektrode durchgeführt werden, um genauere Ergebnisse zu erzielen.

Außerdem muss eine gewisse Ungenauigkeit der deterministischen Traktographie berücksichtigt werden. Insbesondere können kreuzende, divergierende oder konvergierende Faserbahnen durch diese nicht exakt dargestellt werden.²¹⁶ Weiterhin wird für die Anwendung der DTI eine mögliche Abweichung von circa 1,5 bis 2 mm beschrieben.¹¹¹

Zusammenfassend kann die Traktographie als sinnvolle Ergänzung zur Makrostimulation genutzt werden, um einen bereits intraoperativ einen gewissen Abstand zu den motorischen Faserbahnen einzuhalten. Dies wird auch durch die oben aufgeführten Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen gestützt, die das Verfahren bereits in der Praxis anwenden. Eine Vorhersage der intraoperativen Nebenwirkungsschwelle durch den Faserbahnabstand kann jedoch nicht empfohlen werden, sodass weiterhin der Einsatz einer intraoperativen Teststimulation empfohlen wird.

4.3. Intraoperative Nebenwirkungsschwelle und Poltestung

In einem letzten Schritt erfolgte der Vergleich der intraoperativen Nebenwirkungsschwelle mit den postoperativen Ergebnissen der Poltestung. Beachtet werden muss, dass ein Vergleich der Werte nicht ohne weiteres möglich war, da intraoperativ eine Messung in Ampere erfolgte und während der postoperativen Messung die Spannung in Volt dokumentiert wurde. Eine Umrechnung über das Ohm'sche Gesetz war bei wechselndem Widerstand der Elektrodenpole nicht ohne weiteres einsetzbar und wurde daher nicht angewendet. Trotz der fehlenden Umrechnung der Werte würde man eine positive Korrelation erwarten, wenn die gemessenen Schwellenwerte vom Abstand der Stimulationselektrode zur Faserbahn abhängig sind. In der Regressionsanalyse fand sich ein signifikanter Zusammenhang. In über 56% der Fälle zeigte sich dabei intraoperativ eine höhere Nebenwirkungsschwelle als postoperativ. Das Ergebnis sollte jedoch vorsichtig interpretiert und nicht sofort auf einen kausalen Zusammenhang schließen lassen. In vorangehenden Studien wurden hierzu bereits diskrepante Ergebnisse veröffentlicht: Die Kollegen Blume et al.²¹⁷ stellten

in Ihren Berechnungen eine signifikant geringere postoperative Schwelle im Vergleich zum intraoperativ gemessenen Schwellenwert fest. Von einer generellen Vorhersage der postoperativen Schwellenwerte und insbesondere der Art der Nebenwirkung wurde bei möglicher Überschätzung der postoperativen Schwellenwerte abgeraten. Das Studiendesign war mit dem hier vorliegenden Vorgehen vergleichbar, da ebenfalls die intraoperative Stimulation über eine Mikroelektrode erfolgte. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch in weiteren Studien beschrieben, welche einen Vergleich der intra- und postoperativen Nebenwirkungsschwellen durchführten.^{199,218} Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen stellten die Kollegen Geraedts et al.²¹⁹ intraoperativ einen kleineren Schwellenwert bis zum Auftreten einer Kapselreizung fest. Die Ableitung erfolgte auch hier intraoperativ über eine Testelektrode.

Limitierend für die vorliegenden Ergebnisse ist nicht nur der unterschiedliche Aufbau der Elektroden, sondern auch die Ungenauigkeit bezüglich des Stimulationsortes sowie die unterschiedlichen Messverfahren (Stromstärke in mA und Spannung in V). In einer prospektiven Studie sollte daher zu einer besseren Vergleichbarkeit eine Ableitung an denselben Stimulationsorten unter ähnlichen Bedingungen berücksichtigt werden. Dies wird auch gestützt durch die Ergebnisse von Mehanna et al.¹⁹⁹, welche in Ihrer Studie zeigen konnten, dass die intraoperativen Schwellenwerte die postoperativen Schwellenwerte bei Hinzunahme des genauen Abstandes der Test- und der endgültigen Stimulationselektrode zueinander signifikant besser vorhersagen kann. So sollten sich Nebenwirkungsschwellen unter 2 Volt postoperativ vermeiden lassen, wenn das Produkt der intraoperativen Nebenwirkungsschwelle in mA und dem Abstand der Elektroden zueinander in mm größer als 500 ist. Diese Studie zeigt wie wichtig die Berücksichtigung der Stimulationsorte intra- und postoperativ ist.

Zusammenfassend ist eine eindeutige Vorhersage der postoperativen Nebenwirkungsschwellen durch die intraoperativen Schwellenwerte trotz signifikanter Korrelation nicht möglich.^{199,217} Insbesondere sollte beachtet werden, dass die intraoperative Nebenwirkungsschwelle zu einer Überschätzung des therapeutischen Fensters und der postoperativen Nebenwirkungsschwellen führen könnte. Stattdessen könnten die Ergebnisse der intraoperativen Teststimulation insbesondere bei sehr

niedrigen Schwellenwerten als Orientierung dienen, dass in diesen Fällen auch postoperativ niedrige Schwellenwerte zu erwarten sind.²¹⁷

In Zusammenschau aller Ergebnisse können weder die Messung von MEP noch die Traktographie die intraoperative Teststimulation vollständig voraussagen oder gar ersetzen. Beide Verfahren könnten jedoch ergänzend zur Optimierung der Elektrodenpositionierung eingesetzt werden. Dabei kann insbesondere eine Empfehlung zur Verwendung der Traktographie bei vorliegender signifikanter Korrelation gegeben werden. Ein weiterer Vorteil der Traktographie ist, dass sie auch im Rahmen einer Allgemeinanästhesie eingesetzt werden kann. Bei Ableitung der MEP muss in diesem Rahmen eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die Allgemeinanästhetika berücksichtigt werden. Insgesamt werden weitere Studien nötig sein, die sich mit der Ableitung der MEP im Rahmen der THS beschäftigen und dabei versuchen die verschiedenen Limitationen, die das vorliegende Studiendesign mit sich brachte zu optimieren. Außerdem sollte ein Vergleich der Verfahren mit dem klinischen Ansprechen auf die Stimulation, zum Beispiel anhand der Erhebung des UPDRS postoperativ, sowie eine Langzeitbeobachtung der Patienten postoperativ erfolgen.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Die Tiefe Hirnstimulation ist eine etablierte Therapieoption zur Behandlung von Bewegungsstörungen. Um ein möglichst gutes Ansprechen bei geringen Nebenwirkungen zu erreichen, ist eine optimale Platzierung der Stimulationselektrode unverzichtbar. Für die Optimierung der Elektrodenposition wird in vielen Zentren eine Makrostimulation durchgeführt, die jedoch abhängig von der Mitarbeit des Patienten ist und eine Operation im Wachzustand erfordert.

Fragestellung: Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob die intraoperativ gemessenen Nebenwirkungsschwellen durch MEP oder Traktographie vorausgesagt werden können und eine Korrelation zur postoperativen Nebenwirkungsschwelle nachgewiesen werden kann.

Methoden: Eingeschlossen wurden die Daten von 42 Patienten, die sich einer Tiefen Hirnstimulation unterzogen hatten. Intraoperativ erfolgte neben der Ableitung der Nebenwirkungsschwelle bei der Makrostimulation die Erfassung von MEP. Zusätzlich wurde eine Traktographie zur Darstellung der motorischen Faserbahnen durchgeführt, wobei auch die Daten der nTMS genutzt wurden. Anschließend erfolgte eine Abstandsmessung zwischen der Stimulationselektrode und der motorischen Faserbahn. Wenige Tage postoperativ wurden die Nebenwirkungsschwellen erneut im Rahmen der Ersteinstellung des Neurostimulators erhoben. Die Daten der intraoperativ gemessenen Nebenwirkungsschwelle wurden mit den Daten der MEP-Schwellenwerte, dem Faserbahnabstand und den postoperativen Schwellenwerten mittels einer linearen Regressionsanalyse korreliert.

Ergebnisse: Eine Korrelation zwischen intraoperativer Nebenwirkungsschwelle und MEP konnte nicht nachgewiesen werden. Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang der Abstände der Stimulationselektrode zur motorischen Faserbahn. Die Korrelation mit den postoperativen Nebenwirkungsschwellen ergab einen signifikanten Zusammenhang.

Schlussfolgerung: Die intraoperativen Nebenwirkungsschwellen konnten durch MEP in dieser Studie nicht vorhergesagt werden. Jedoch kann die Traktographie die Makrostimulation ergänzen. Außerdem sollten die intraoperativ gemessenen Nebenwirkungsschwellen mit Vorsicht betrachtet werden, da diese zu einer Überschätzung des therapeutischen Fensters beitragen können.

6. Abstract

Objective: Deep brain stimulation is an established therapy to treat movement disorders. To achieve the best therapeutic effect with only few side effects an accurate placement of the stimulations electrodes is essential. To optimize target localization many centres perform intraoperative test stimulation. But therefore surgery have to be performed while the patient is awake and patient's cooperation is required.

Question: The aim of the study was to explore whether the intraoperatively side effect thresholds could be predicted by motor evoked potentials or tractography and if there is a correlation to the postoperatively measured side effect thresholds.

Methods: Data of 42 patients receiving deep brain stimulation were enrolled. Test stimulation and side effects thresholds as well as motor evoked potentials and stimulation thresholds were obtained during deep brain stimulation surgery. Tractography was processed postoperatively to visualize motor fiber tracts. Shortest distance from the stimulation electrode contacts to motor fibre tracts were measured. Side effect thresholds were again determined during the first adjustment of the neurostimulator a few days postoperatively. Results were evaluated by linear regression.

Results: Motor evoked potentials did not correlate with the intraoperative side effect thresholds but distances to motor fibre tracks do when the ROI was determined anatomically. There was also a significant correlation to the postoperative side effect thresholds.

Conclusions: Intraoperative side effect thresholds cannot be predicted by the motor evoked potentials. Tractography can complement the intraoperative test stimulation. The postoperative side effect thresholds could be overestimated by comparison with the intraoperative thresholds. Intraoperative side effect thresholds should be appraised critically as they tend to overestimate the therapeutic window postoperatively.

Literaturverzeichnis

1. Parpaley Y, Skodda S. Tiefe Hirnstimulation bei Bewegungsstörungen: Evidenz und Therapiestandards. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2017;85(7):414-431. doi:10.1055/s-0043-113136.
2. Ashkan K, Rogers P, Bergman H, Ughratdar I. Insights into the mechanisms of deep brain stimulation. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(9):548-554. doi:10.1038/nrneurol.2017.105.
3. Voges J, Timmermann L. *Tiefe Hirnstimulation: Grundlagen, Indikationen, Verfahren.* 1st ed. Berlin/Boston: De Gruyter, Inc; 2017. <https://ebookcentral.proquest.com/lib/senc/detail.action?docID=5144627>. Accessed May 11, 2020.
4. Cleary DR, Ozpinar A, Raslan AM, Ko AL. Deep brain stimulation for psychiatric disorders: where we are now. *Neurosurg Focus.* 2015;38(6):E2. doi:10.3171/2015.3.FOCUS1546.
5. Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, et al. Deep brain stimulation: Current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(3):148-160. doi:10.1038/s41582-018-0128-2.
6. Medtronic. Tiefe Hirnstimulation. <https://www.medtronic.com/de-de/fachkreise/therapien-prozeduren/neurologie-schmerztherapie/tiefe-hirnstimulation.html>. Accessed May 11, 2020.
7. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Tiefe Hirnstimulation: Stand der Wissenschaft und Perspektiven. https://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/2017/170407_stellungnahme_sgkf_tiefe_hirnstimulation.pdf. Accessed May 11, 2020.
8. Clarke RH, Horsley V. THE CLASSIC: On a method of investigating the deep ganglia and tracts of the central nervous system (cerebellum). *Br Med J* 1906:1799-1800. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;463:3-6. doi:10.1097/BLO.0b013e31814d4d99.
9. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. *Science.* 1947;106(2754):349-350. doi:10.1126/science.106.2754.349.

10. Spiegel EA, Wycis HT. Pallidothalamotomy in chorea. *Arch Neurol Psychiatry*. 1950;64(2):295-296.
11. Hariz M. Twenty-five years of deep brain stimulation: Celebrations and apprehensions. *Mov Disord*. 2012;27(7):930-933. doi:10.1002/mds.25007.
12. BICKFORD RG, PETERSEN MC, DODGE HW, JR, SEM-JACOBSEN CW. Observations on depth stimulation of the human brain through implanted electrographic leads. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1953;28(6):181-187.
13. DELGADO JMR, HAMLIN H, CHAPMAN WP. Technique of intracranial electrode placement for recording and stimulation and its possible therapeutic value in psychotic patients. *Confin Neurol*. 1952;12(5-6):315-319. doi:10.1159/000105792.
14. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, Rougemont J de. Combined (Thalamotomy and Stimulation) Stereotactic Surgery of the VIM Thalamic Nucleus for Bilateral Parkinson Disease. *Appl Neurophysiol*. 1987;50(1-6):344-346. doi:10.1159/000100803.
15. Benabid AL, Pollak P, Hoffmann D, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *The Lancet*. 1991;337(8738):403-406. doi:10.1016/0140-6736(91)91175-T.
16. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg*. 1992;76(1):53-61. doi:10.3171/jns.1992.76.1.0053.
17. Blomstedt P, Hariz MI. Deep brain stimulation for movement disorders before DBS for movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(7):429-433. doi:10.1016/j.parkreldis.2010.04.005.
18. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science*. 1990;249(4975):1436-1438.
19. Pollak P, Benabid AL, Gross C, et al. Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease. *Rev Neurol (Paris)*. 1993;149(3):175-176.
20. Benabid AL, Pollak P, Gross C, et al. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 1994;62(1-4):76-84. doi:10.1159/000098600.

21. Limousin P, Krack P, Pollak P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1998;339(16):1105-1111. doi:10.1056/NEJM199810153391603.
22. Coubes P, Echenne B, Roubertie A, et al. Traitement de la dystonie généralisée à début précoce par stimulation chronique bilatérale des globus pallidus internes. A propos d'un cas. *Neurochirurgie*. 1999;45(2):139-144.
23. Krauss JK, Pohle T, Weber S, Ozdoba C, Burgunder J-M. Bilateral stimulation of globus pallidus internus for treatment of cervical dystonia. *The Lancet*. 1999;354(9181):837-838. doi:10.1016/S0140-6736(99)80022-1.
24. Koeglsperger T, Palleis C, Hell F, Mehrkens JH, Bötzel K. Deep Brain Stimulation Programming for Movement Disorders: Current Concepts and Evidence-Based Strategies. *Front Neurol*. 2019;10:410. doi:10.3389/fneur.2019.00410.
25. Mai JK, Majtanik M, Paxinos G. *Atlas of the Human Brain*. 4. ed. San Diego: Academic Press; 2015.
26. Volkmann J. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Clin Neurophysiol*. 2004;21(1):6-17. doi:10.1097/00004691-200401000-00003.
27. Krauss JK, Volkmann J. *Tiefe Hirnstimulation*. 1st ed. Heidelberg: Steinkopff-Verlag; 2004.
28. Montgomery EB. *Deep brain stimulation programming: Principles and practice*. Oxford: Oxford Univ. Press; 2010.
29. Gross RE, Krack P, Rodriguez-Oroz MC, Rezai AR, Benabid A-L. Electrophysiological mapping for the implantation of deep brain stimulators for Parkinson's disease and tremor. *Mov Disord*. 2006;21 Suppl 14:S259-83. doi:10.1002/mds.20960.
30. Coenen VA, Allert N, Paus S, Kronenburger M, Urbach H, Madler B. Modulation of the cerebello-thalamo-cortical network in thalamic deep brain stimulation for tremor: a diffusion tensor imaging study. *Neurosurgery*. 2014;75(6):657-69; discussion 669-70. doi:10.1227/neu.0000000000000540.
31. Spiegelmann R, Nissim O, Daniels D, Ocherashvilli A, Mardor Y. Stereotactic targeting of the ventrointermediate nucleus of the thalamus by direct visualization with high-field MRI. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2006;84(1):19-23. doi:10.1159/000092683.

32. Vassal F, Coste J, Derost P, et al. Direct stereotactic targeting of the ventrointermediate nucleus of the thalamus based on anatomic 1.5-T MRI mapping with a white matter attenuated inversion recovery (WAIR) sequence. *Brain Stimul.* 2012;5(4):625-633. doi:10.1016/j.brs.2011.10.007.
33. Benabid AL, Pollak P, Gao D, et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg.* 1996;84(2):203-214. doi:10.3171/jns.1996.84.2.0203.
34. Baizabal-Carvallo JF, Kagnoff MN, Jimenez-Shahed J, Fekete R, Jankovic J. The safety and efficacy of thalamic deep brain stimulation in essential tremor: 10 years and beyond. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(5):567-572. doi:10.1136/jnnp-2013-304943.
35. Blomstedt P, Hariz G-M, Hariz MI, Koskinen L-OD. Thalamic deep brain stimulation in the treatment of essential tremor: A long-term follow-up. *Br J Neurosurg.* 2007;21(5):504-509. doi:10.1080/02688690701552278.
36. Barbe MT, Liebhart L, Runge M, et al. Deep brain stimulation in the nucleus ventralis intermedius in patients with essential tremor: Habituation of tremor suppression. *J Neurol.* 2011;258(3):434-439. doi:10.1007/s00415-010-5773-3.
37. Hariz MI, Shamsgovara P, Johansson F, Hariz G, Fodstad H. Tolerance and tremor rebound following long-term chronic thalamic stimulation for Parkinsonian and essential tremor. *Stereotactic and Functional Neurosurgery.* 1999;72(2-4):208-218. doi:10.1159/000029728.
38. Claßen J, Schnitzler A, eds. *Interventionelle Neurophysiologie: Grundlagen und therapeutische Anwendungen.* 1. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013.
39. Sandvik U, Koskinen L-O, Lundquist A, Blomstedt P. Thalamic and subthalamic deep brain stimulation for essential tremor: Where is the optimal target? *Neurosurgery.* 2012;70(4):840-846. doi:10.1227/NEU.0b013e318236a809.
40. Holslag JAH, Neef N, Beudel M, et al. Deep Brain Stimulation for Essential Tremor: A Comparison of Targets. *World Neurosurg.* 2018;110:e580-e584. doi:10.1016/j.wneu.2017.11.064.
41. Nowacki A, Debove I, Rossi F, et al. Targeting the posterior subthalamic area for essential tremor: Proposal for MRI-based anatomical landmarks. *J Neurosurg.* 2018;131(3):820-827. doi:10.3171/2018.4.JNS18373.

42. Plaha P, Javed S, Agombar D, et al. Bilateral caudal zona incerta nucleus stimulation for essential tremor: Outcome and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(8):899-904. doi:10.1136/jnnp.2010.222992.
43. Barbe MT, Reker P, Hamacher S, et al. DBS of the PSA and the VIM in essential tremor: A randomized, double-blind, crossover trial. *Neurology*. 2018;91(6):e543-e550. doi:10.1212/WNL.0000000000005956.
44. Low HL, Ismail MNBM, Taqvi A, Deeb J, Fuller C, Misbahuddin A. Comparison of posterior subthalamic area deep brain stimulation for tremor using conventional landmarks versus directly targeting the dentatorubrothalamic tract with tractography. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2019;185:105466. doi:10.1016/j.clineuro.2019.105466.
45. Anthofer JM, Steib K, Lange M, et al. Distance between Active Electrode Contacts and Dentatorubrothalamic Tract in Patients with Habituation of Stimulation Effect of Deep Brain Stimulation in Essential Tremor. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2017;78(4):350-357. doi:10.1055/s-0036-1597894.
46. Coenen VA, Sajonz B, Prokop T, et al. The dentato-rubro-thalamic tract as the potential common deep brain stimulation target for tremor of various origin: An observational case series. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020;162(5):1053-1066. doi:10.1007/s00701-020-04248-2.
47. Yang AI, Buch VP, Heman-Ackah SM, et al. Thalamic deep brain stimulation for essential tremor: Relation of the dentato-rubro-thalamic tract with stimulation parameters. *World Neurosurg*. 2020. doi:10.1016/j.wneu.2020.01.039.
48. Shanker V. Essential tremor: Diagnosis and management. *BMJ*. 2019;366:l4485. doi:10.1136/bmj.l4485.
49. Trepel Martin. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2012.
50. Pauls KAM, Bröckelmann PJ, Hammesfahr S, et al. Dysarthria in pallidal Deep Brain Stimulation in dystonia depends on the posterior location of active electrode contacts: A pilot study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;47:71-75. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.11.002.

51. Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(22):2077-2091. doi:10.1056/NEJMoa0907083.
52. Odekerken VJJ, van Laar T, Staal MJ, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): A randomised controlled trial. *The Lancet Neurology.* 2013;12(1):37-44. doi:10.1016/S1474-4422(12)70264-8.
53. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Idiopathisches Parkinson-Syndrom: Entwicklungsstufe: S3. [Langversion]. <https://www.dgn.org/leitlinien/3219-030-010-idiopathisches-parkinson-syndrom>. Updated 2016. Accessed May 11, 2020.
54. Martinez-Ramirez D, Jimenez-Shahed J, Leckman JF, et al. Efficacy and Safety of Deep Brain Stimulation in Tourette Syndrome: The International Tourette Syndrome Deep Brain Stimulation Public Database and Registry. *JAMA Neurol.* 2018;75(3):353-359. doi:10.1001/jamaneurol.2017.4317.
55. Benninger D, Schüpbach M. Tiefe Hirnstimulation. *Therapeutische Umschau.* [Übersichtsarbeit]. 2018;75(7):425-431. doi:10.1024/0040-5930/a001019.
56. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord.* 2006;21 Suppl 14:S290-304. doi:10.1002/mds.20962.
57. Dayal V, Limousin P, Foltynie T. Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: The Effect of Varying Stimulation Parameters. *J Parkinsons Dis.* 2017;7(2):235-245. doi:10.3233/JPD-171077.
58. Tamma F, Caputo E, Chiesa V, et al. Anatomico-clinical correlation of intraoperative stimulation-induced side-effects during HF-DBS of the subthalamic nucleus. *Neurol Sci.* 2002;23 Suppl 2:S109-10. doi:10.1007/s100720200093.
59. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study, Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *The New England journal of medicine.* 2001;345(13):956-963. doi:10.1056/NEJMoa000827.

60. Tripoliti E, Zrinzo L, Martinez-Torres J, et al. Effects of subthalamic stimulation on speech of consecutive patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2011;76(1):80-86. doi:10.1212/WNL.0b013e318203e7d0.
61. Krack P, Batir A, van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1925-1934. doi:10.1056/NEJMoa035275.
62. Volkmann J, Ceballos-Baumann A. Wann ist der richtige Zeitpunkt für eine tiefe Hirnstimulation bei Morbus Parkinson? *Akt Neurol*. 2009;36(S 01):S7-S11. doi:10.1055/s-0028-1090180.
63. Steinhardt J, Münte TF, Schmid SM, Wilms B, Brüggemann N. A systematic review of body mass gain after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *Obes Rev*. 2020;21(2):e12955. doi:10.1111/obr.12955.
64. Montaurier C, Morio B, Bannier S, et al. Mechanisms of body weight gain in patients with Parkinson's disease after subthalamic stimulation. *Brain*. 2007;130(Pt 7):1808-1818. doi:10.1093/brain/awm113.
65. Ostrem JL, San Luciano M, Dodenhoff KA, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in isolated dystonia: A 3-year follow-up study. *Neurology*. 2017;88(1):25-35. doi:10.1212/WNL.0000000000003451.
66. Voges J, Hilker R, Bötzel K, et al. Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. *Mov Disord*. 2007;22(10):1486-1489. doi:10.1002/mds.21481.
67. Voges J, Pinsker M. Neue Daten zur Sicherheit der Operation bei der tiefen Hirnstimulation. *Akt Neurol*. 2009;36(S 01):S27-S31. doi:10.1055/s-0028-1090198.
68. Sillay KA, Larson PS, Starr PA. Deep brain stimulator hardware-related infections: Incidence and management in a large series. *Neurosurgery*. 2008;62(2):360-6; discussion 366-7. doi:10.1227/01.neu.0000316002.03765.33.
69. Hamani C, Lozano AM. Hardware-related complications of deep brain stimulation: A review of the published literature. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2006;84(5-6):248-251. doi:10.1159/000096499.

70. Lyons KE, Pahwa R. Deep brain stimulation and essential tremor. *J Clin Neurophysiol.* 2004;21(1):2-5.
71. Lee JYK, Kondziolka D. Thalamic deep brain stimulation for management of essential tremor. *J Neurosurg.* 2005;103(3):400-403.
doi:10.3171/jns.2005.103.3.0400.
72. Salanova V, Witt T, Worth R, et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology.* 2015;84(10):1017-1025. doi:10.1212/WNL.0000000000001334.
73. Schulze-Bonhage A, Hamer HM, Hirsch M, Hagge M. Invasive Stimulationsverfahren und EEG-Diagnostik bei Epilepsien. *Nervenarzt.* 2016;87(8):829-837. doi:10.1007/s00115-016-0159-0.
74. Elger C. E., Berkenfeld R. (geteilte Erstautorenschaft et al. S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. www.dgn.org/leitlinien. Updated April 30, 2017. Accessed February 22, 2018.
75. Suchorska B, Ruge MI. Deep brain stimulation: Current applications and future prospects. *Discov Med.* 2015;20(112):403-411.
76. Galazky I, Kaufmann J, Lorenzl S, et al. Deep brain stimulation of the pedunclopontine nucleus for treatment of gait and balance disorder in progressive supranuclear palsy: Effects of frequency modulations and clinical outcome. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;50:81-86.
doi:10.1016/j.parkreldis.2018.02.027.
77. Thevathasan W, Debu B, Aziz T, et al. Pedunclopontine nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: A clinical review. *Mov Disord.* 2018;33(1):10-20. doi:10.1002/mds.27098.
78. Weiss D, Walach M, Meisner C, et al. Nigral stimulation for resistant axial motor impairment in Parkinson's disease? A randomized controlled trial. *Brain.* 2013;136(Pt 7):2098-2108. doi:10.1093/brain/awt122.
79. Valldeoriola F, Muñoz E, Rumià J, et al. Simultaneous low-frequency deep brain stimulation of the substantia nigra pars reticulata and high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus to treat levodopa unresponsive freezing of gait in Parkinson's disease: A pilot study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;60:153-157. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.09.008.

80. Priori A, Foffani G, Rossi L, Marceglia S. Adaptive deep brain stimulation (aDBS) controlled by local field potential oscillations. *Exp Neurol*. 2013;245:77-86. doi:10.1016/j.expneurol.2012.09.013.
81. Little S, Pogosyan A, Neal S, et al. Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2013;74(3):449-457. doi:10.1002/ana.23951.
82. Medtronic. PERCEPT™ PC Neurostimulator mit Brainsense™ Technologie: Für die THS-Therapie. <https://www.medtronic.com/de-de/c/thz-percept-pc.html>. Updated 2020. Accessed February 6, 2020.
83. Lo Bour J, Contarino MF, Foncke EMJ, et al. Long-term experience with intraoperative microrecording during DBS neurosurgery in STN and GPi. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152(12):2069-2077. doi:10.1007/s00701-010-0835-y.
84. Verhagen R, Lo Bour J, Odekerken VJJ, van den Munckhof P, Schuurman PR, Bie RMA de. Electrode Location in a Microelectrode Recording-Based Model of the Subthalamic Nucleus Can Predict Motor Improvement After Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Brain Sci*. 2019;9(3). doi:10.3390/brainsci9030051.
85. Reck C, Maarouf M, Wojtecki L, et al. Clinical outcome of subthalamic stimulation in Parkinson's disease is improved by intraoperative multiple trajectories microelectrode recording. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2012;73(6):377-386. doi:10.1055/s-0032-1326957.
86. Benazzouz A, Breit S, Koudsie A, Pollak P, Krack P, Benabid AL. Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2002;17:S145-S149. doi:10.1002/mds.10156.
87. Liu Z, He S, Li L. General Anesthesia versus Local Anesthesia for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2019;97(5-6):381-390. doi:10.1159/000505079.
88. Asha MJ, Kausar J, Krovvidi H, et al. The effect of dopaminergic therapy on intraoperative microelectrode recordings for subthalamic deep brain stimulation under GA: Can we operate on patients 'on medications'? *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(2):387-393. doi:10.1007/s00701-015-2631-1.

89. Hertel F, Züchner M, Weimar I, et al. 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*. 2006;59(5):E1138; discussion E1138. doi:10.1227/01.NEU.0000245603.77075.55.
90. Asha MJ, Fisher B, Kausar J, et al. Subthalamic deep brain stimulation under general anesthesia and neurophysiological guidance while on dopaminergic medication: Comparative cohort study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018;160(4):823-829. doi:10.1007/s00701-018-3473-4.
91. Matias CM, Frizon LA, Nagel SJ, Lobel DA, Machado AG. Deep brain stimulation outcomes in patients implanted under general anesthesia with frame-based stereotaxy and intraoperative MRI. *J Neurosurg*. 2018;129(6):1572-1578. doi:10.3171/2017.7.JNS171166.
92. Hartmann CJ, Fliegen S, Groiss SJ, Wojtecki L, Schnitzler A. An update on best practice of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1756286419838096. doi:10.1177/1756286419838096.
93. Lee PS, Weiner GM, Corson D, et al. Outcomes of Interventional-MRI Versus Microelectrode Recording-Guided Subthalamic Deep Brain Stimulation. *Front Neurol*. 2018;9:241. doi:10.3389/fneur.2018.00241.
94. Stöhr M, Dichgans J, Buettner UW, Hess CW. *Evozierte Potenziale: SEP - VEP - AEP - EKP - MEP*. 4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2005. <http://dx.doi.org/10.1007/b137898>.
95. Siebner H, Ziemann U. *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2007. Accessed March 15, 2018.
96. Kühn AA, Brandt SA, Kupsch A, et al. Comparison of motor effects following subcortical electrical stimulation through electrodes in the globus pallidus internus and cortical transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*. 2003;155(1):48-55. doi:10.1007/s00221-003-1707-y.
97. Vogel P. *Kursbuch Klinische Neurophysiologie: EMG - ENG - evozierte Potentiale*. 2., aktualisierte Aufl. Stuttgart, New York, Delhi, Rio: Thieme; 2006.

98. Ashby P, Strafella A, Dostrovsky JO, Lozano A, Lang AE. Immediate motor effects of stimulation through electrodes implanted in the human globus pallidus. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 1998;70(1):1-18. doi:10.1159/000029593.
99. Forster M-T, Hoecker AC, Kang J-S, et al. Does navigated transcranial stimulation increase the accuracy of tractography? A prospective clinical trial based on intraoperative motor evoked potential monitoring during deep brain stimulation. *Neurosurgery*. 2015;76(6):766-776. doi:10.1227/NEU.0000000000000715.
100. Sixel-Döring F, Ebersbach G. Nachsorge nach tiefer Hirnstimulation bei Patienten mit M. Parkinson. *Nervenarzt*. 2010;81(6):688-695. doi:10.1007/s00115-010-2940-9.
101. Deuschl G, Herzog J, Kleiner-Fisman G, et al. Deep brain stimulation: Postoperative issues. *Mov Disord*. 2006;21 Suppl 14:S219-37. doi:10.1002/mds.20957.
102. Volkmann J, Moro E, Pahwa R. Basic algorithms for the programming of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21 Suppl 14:S284-9. doi:10.1002/mds.20961.
103. Volkmann J, Fogel W, Krack P. Postoperatives neurologisches Management bei Stimulation des Nucleus subthalamicus. *Akt Neurol*. 2000;27(S 1):S23-S39. doi:10.1055/s-2007-1017592.
104. Sixel-Döring F, Trenkwalder C. Langzeitbetreuung von Parkinson-Patienten nach tiefer Hirnstimulation. *Akt Neurol*. 2009;36(S 01):S12-S18. doi:10.1055/s-0028-1090159.
105. Backens M. Grundlagen und Technik der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung und der Diffusions-Tensor-Bildgebung. *Radiologe*. 2015;55(9):762-770. doi:10.1007/s00117-015-0004-7.
106. Mukherjee P, Berman JI, Chung SW, Hess CP, Henry RG. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: Theoretic underpinnings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(4):632-641. doi:10.3174/ajnr.A1051.

107. Chenevert TL, Brunberg JA, Pipe JG. Anisotropic diffusion in human white matter: Demonstration with MR techniques in vivo. *Radiology*. 1990;177(2):401-405. doi:10.1148/radiology.177.2.2217776.
108. Laun FB, Fritzsche KH, Kuder TA, Stieltjes B. Einführung in die Grundlagen und Techniken der Diffusionsbildgebung. *Radiologe*. 2011;51(3):170-179. doi:10.1007/s00117-010-2057-y.
109. Henderson F, Abdullah KG, Verma R, Brem S. Tractography and the connectome in neurosurgical treatment of gliomas: The premise, the progress, and the potential. *Neurosurg Focus*. 2020;48(2):E6. doi:10.3171/2019.11.FOCUS19785.
110. Vanderweyen DC, Theaud G, Sidhu J, et al. The role of diffusion tractography in refining glial tumor resection. *Brain Struct Funct*. 2020. doi:10.1007/s00429-020-02056-z.
111. Coenen VA, Schlaepfer TE, Allert N, Mädler B. Diffusion tensor imaging and neuromodulation: DTI as key technology for deep brain stimulation. *Int Rev Neurobiol*. 2012;107:207-234. doi:10.1016/B978-0-12-404706-8.00011-5.
112. Sweet JA, Walter BL, Gunalan K, Chaturvedi A, McIntyre CC, Miller JP. Fiber tractography of the axonal pathways linking the basal ganglia and cerebellum in Parkinson disease: Implications for targeting in deep brain stimulation. *J Neurosurg*. 2014;120(4):988-996. doi:10.3171/2013.12.JNS131537.
113. Coenen VA, Allert N, Mädler B. A role of diffusion tensor imaging fiber tracking in deep brain stimulation surgery: DBS of the dentato-rubro-thalamic tract (drt) for the treatment of therapy-refractory tremor. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153(8):1579-85; discussion 1585. doi:10.1007/s00701-011-1036-z.
114. Berlit P. *Klinische Neurologie: Mit 363 Tabellen und 227 Übersichten*. 3., erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012.
115. Parkinson J. *An Essay on the SHAKING PALSY*. London: Sherwood, Neely and Jones; 1817.
116. Fahn S., Sulzer D. Neurodegeneration and Neuroprotection in Parkinson Disease. *NeuroRx*. 2004;1(1):139. doi:10.1602/neurorx.1.1.139.

117. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2018;17(11):939-953. doi:10.1016/S1474-4422(18)30295-3.
118. Campenhausen S von, Bornschein B, Wick R, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(4):473-490. Accessed February 10, 2018.
119. Deutsche Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen. Hintergrundinformationen Parkinson Krankheit. <https://www.parkinson-gesellschaft.de/die-dpg/morbus-parkinson.html>. Accessed May 11, 2020.
120. Twelves D, Perkins KSM, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18(1):19-31. doi:10.1002/mds.10305.
121. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181-184.
122. Fahn S, Elton R, members of the UPDRS committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Fahn S, Marsden C, Goldstein M, Calne D, editors. Recent developments in Parkinson's Disease. New Jersey: McMillan Health Care. 1987.
123. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008;23(15):2129-2170. doi:10.1002/mds.22340.
124. Christopher G. Goetz, Stanley Fahn, Pablo Martinez-Martin, Werner Poewe, Cristina Sampaio, Glenn T. Stebbins, Matthew B. Stern, Barbara C. Tilley, Richard Dodel Bruno Dubois, Robert Holloway, Joseph Jankovic. MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): The MDS-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. <https://www.movementdisorders.org/MDS/MDS-Rating-Scales/MDS-Unified-Parkinsons-Disease-Rating-Scale-MDS-UPDRS.htm>. Accessed February 5, 2020.
125. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427-442. doi:10.1212/wnl.17.5.427.

126. PD Med Collaborative Group, Gray R, Ives N, Rick C, Patel S, Gray A, Jenkinson C, McIntosh E, Wheatley K, Williams A, Clarke CE. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): A large, open-label, pragmatic randomised trial. *The Lancet*. 2014;384(9949):1196-1205. doi:10.1016/S0140-6736(14)60683-8.
127. Xie C-I, Zhang Y-Y, Wang X-D, et al. Levodopa alone compared with levodopa-sparing therapy as initial treatment for Parkinson's disease: A meta-analysis. *Neurol Sci*. 2015;36(8):1319-1329. doi:10.1007/s10072-015-2253-7.
128. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*. 2020;323(6):548-560. doi:10.1001/jama.2019.22360.
129. Fox SH, Katzenschlager R, Lim S-Y, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26 Suppl 3:S2-41. doi:10.1002/mds.23829.
130. Fox SH, Katzenschlager R, Lim S-Y, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018. doi:10.1002/mds.27372.
131. Dafsari HS, Martinez-Martin P, Rigos A, et al. EuroInf 2: Subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2019;34(3):353-365. doi:10.1002/mds.27626.
132. Pollak P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease - patient selection. *Handb Clin Neurol*. 2013;116:97-105. doi:10.1016/B978-0-444-53497-2.00009-7.
133. Deuschl G, Agid Y. Subthalamic neurostimulation for Parkinson's disease with early fluctuations: Balancing the risks and benefits. *The Lancet Neurology*. 2013;12(10):1025-1034. doi:10.1016/S1474-4422(13)70151-0.
134. Munhoz RP, Picillo M, Fox SH, et al. Eligibility Criteria for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease, Tremor, and Dystonia. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(4):462-471. doi:10.1017/cjn.2016.35.

135. Defer GL, Widner H, Marié RM, Rémy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord.* 1999;14(4):572-584. doi:10.1002/1531-8257(199907)14:4<572:aid-mds1005>3.0.co;2-c.
136. Charles PD, van Blercom N, Krack P, et al. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology.* 2002;59(6):932-934. doi:10.1212/wnl.59.6.932.
137. Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. *Geriatric Psychiatry, Grune & Stratton, New York.* 1976:77-121.
138. Russmann H, Ghika J, Villemure J-G, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. *Neurology.* 2004;63(10):1952-1954. doi:10.1212/01.wnl.0000144198.26309.d8.
139. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 2013;368(7):610-622. doi:10.1056/NEJMoa1205158.
140. Deuschl G, Schüpbach M, Knudsen K, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus at an earlier disease stage of Parkinson's disease: Concept and standards of the EARLYSTIM-study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(1):56-61. doi:10.1016/j.parkreldis.2012.07.004.
141. Charles D, Konrad PE, Neimat JS, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(7):731-737. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.03.019.
142. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2006;355(9):896-908. doi:10.1056/NEJMoa060281.
143. Schüpbach WMM, Chastan N, Welter ML, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: A 5 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(12):1640-1644. doi:10.1136/jnnp.2005.063206.
144. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord.* 2018;33(1):75-87. doi:10.1002/mds.27121.

145. Gövert F, Becktepe J, Deuschl G. Die neue Tremorklassifikation der International Parkinson and Movement Disorder Society. *Nervenarzt*. 2018. doi:10.1007/s00115-018-0489-1.
146. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord*. 2010;25(5):534-541. doi:10.1002/mds.22838.
147. Louis ED. The Roles of Age and Aging in Essential Tremor: An Epidemiological Perspective. *Neuroepidemiology*. 2019;52(1-2):111-118. doi:10.1159/000492831.
148. Deuschl G, Berg D. Essenzieller Tremor: State of the Art. *Nervenarzt*. 2018. doi:10.1007/s00115-017-0475-z.
149. Hubert Fernandez, M. D., Susan A. Schneider, MD. Tremor & Essential Tremor: Essential Tremor. <https://www.movementdisorders.org/MDS/About/Movement-Disorder-Overviews/Tremor--Essential-Tremor.htm>. Accessed May 11, 2020.
150. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Tremor: Entwicklungsstufe: S1. <https://www.dgn.org/leitlinien/2391-ll-13-2012-tremor>. Updated July 15, 2015. Accessed May 11, 2020.
151. Elble R, Bain P, Forjaz MJ, et al. Task force report: Scales for screening and evaluating tremor: critique and recommendations. *Mov Disord*. 2013;28(13):1793-1800. doi:10.1002/mds.25648.
152. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. *The Lancet Neurology*. 2011;10(2):148-161. doi:10.1016/S1474-4422(10)70322-7.
153. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, et al. Practice parameter: Therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005;64(12):2008-2020. doi:10.1212/01.WNL.0000163769.28552.CD.
154. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, et al. Evidence-based guideline update: Treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011;77(19):1752-1755. doi:10.1212/WNL.0b013e318236f0fd.

155. Koller WC, Royse VL. Efficacy of primidone in essential tremor. *Neurology*. 1986;36(1):121-124. doi:10.1212/wnl.36.1.121.
156. Koller WC, Vetere-Overfield B. Acute and chronic effects of propranolol and primidone in essential tremor. *Neurology*. 1989;39(12):1587-1588.
157. Connor GS, Edwards K, Tarsy D. Topiramate in essential tremor: Findings from double-blind, placebo-controlled, crossover trials. *Clin Neuropharmacol*. 2008;31(2):97-103. doi:10.1097/WNF.0b013e3180d09969.
158. Ondo WG, Jankovic J, Connor GS, et al. Topiramate in essential tremor: A double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2006;66(5):672-677. doi:10.1212/01.wnl.0000200779.03748.0f.
159. Gironell A, Kulisevsky J, Barbanj M, López-Villegas D, Hernández G, Pascual-Sedano B. A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol*. 1999;56(4):475-480.
160. Cury RG, Fraix V, Castrioto A, et al. Thalamic deep brain stimulation for tremor in Parkinson disease, essential tremor, and dystonia. *Neurology*. 2017;89(13):1416-1423. doi:10.1212/WNL.0000000000004295.
161. Oppenheim H. Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordotica progressiva, Dystonia musculorum deformans). *Neurol Centrabl*. 1911;30:1090-1107.
162. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. *Mov Disord*. 2013;28(7):863-873. doi:10.1002/mds.25475.
163. Fahn S. Clinical variants of idiopathic torsion dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;Suppl:96-100. doi:10.1136/jnnp.52.suppl.96.
164. Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2012;27(14):1789-1796. doi:10.1002/mds.25244.
165. Reichel G, Wissel J. *Therapieleitfaden Spastik - Dystonien*. 6. Auflage. Bremen, London, Boston: UNI-MED Verlag AG; 2002. UNI-MED Science.
166. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Dystonie: Entwicklungsstufe: S1. <https://www.dgn.org/leitlinien/2389-II-11-2012-dystonie>. Updated 2012. Accessed May 11, 2020.

167. Deutsche Dystonie Gesellschaft e.V. Was ist Dystonie?
<https://www.dystonie.de/krankheitsbilder.html>. Accessed March 28, 2018.
168. Albanese A, Di Giovanni M, Lalli S. Dystonia: Diagnosis and management. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):5-17. doi:10.1111/ene.13762.
169. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol*. 2010;18(1):5-18. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x.
170. Jinnah HA, Factor SA. Diagnosis & Treatment of Dystonia. *Neurol Clin*. 2015;33(1):77-100. doi:10.1016/j.ncl.2014.09.002.
171. Hacke W, ed. *Neurologie*. 14., überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016. Springer-Lehrbuch.
172. Burke RE, Fahn S, Marsden CD. Torsion dystonia: A double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. *Neurology*. 1986;36(2):160-164. doi:10.1212/wnl.36.2.160.
173. Öztekin NS, Saygi SS, Dalkara T, Senses I, Zileli T. High dose anticholinergic therapy (biperiden) in dystonia. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 1991;93(1):35-37. doi:10.1016/0303-8467(91)90006-B.
174. Jankovic J. Medical treatment of dystonia. *Mov Disord*. 2013;28(7):1001-1012. doi:10.1002/mds.25552.
175. Kupsch A, Benecke R, Müller J, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med*. 2006;355(19):1978-1990. doi:10.1056/NEJMoa063618.
176. Volkmann J, Mueller J, Deuschl G, et al. Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: A randomised, sham-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2014;13(9):875-884. doi:10.1016/S1474-4422(14)70143-7.
177. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto J-L, et al. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: A prospective 3 year follow-up study. *The Lancet Neurology*. 2007;6(3):223-229. doi:10.1016/S1474-4422(07)70035-2.

178. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto J-L, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med*. 2005;352(5):459-467. doi:10.1056/NEJMoa042187.
179. Walsh RA, Sidiropoulos C, Lozano AM, et al. Bilateral pallidal stimulation in cervical dystonia: Blinded evidence of benefit beyond 5 years. *Brain*. 2013;136(Pt 3):761-769. doi:10.1093/brain/awt009.
180. Schaltenbrand G., Wahren W. *Atlas for stereotaxy of the human brain*. 2nd rev. & enl. ed. Stuttgart: Thieme; 1977.
181. Elekta Instrument AB. Leksell Stereotactic System®: Bedienungsanleitung. <https://www.neuro-competence.de/wp-content/uploads/2017/03/elekta-bdienungsanleitung.pdf>.
182. FHC. microTargeting™ Electrodes: Directions for Use. <https://www.fh-co.com/wp-content/uploads/2019/04/L011-51-Rev-F0.pdf>. Accessed May 6, 2020.
183. *DBS: Lead kit for deep brain stimulation 3387,3389*. Minneapolis, USA; 2017. Accessed May 11, 2020.
184. Medtronic. Activa PC - DBS-Neurostimulator zur Tiefen Hirnstimulation. <http://www.medtronic.com/de-de/fachkreise/produkte/neurologie-schmerztherapie/neurostimulationssysteme-zur-tiefen-hirnstimulation/activa-pc---dbs-neurostimulator-zur-tiefen-hirnstimulation.html>. Updated Februar 2020. Accessed 11.052020.
185. Medtronic. Activa RC DBS-Neurostimulator zur Tiefen Hirnstimulation. <https://www.medtronic.com/de-de/fachkreise/produkte/neurologie-schmerztherapie/neurostimulationssysteme-zur-tiefen-hirnstimulation/activa-rc---dbs-neurostimulator-zur-tiefen-hirnstimulation.html>. Updated Februar 2020. Accessed May 8, 2020.
186. Wagner M, Jurcoane A, Hattingen E. The U sign: Tenth landmark to the central region on brain surface reformatted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(2):323-326. doi:10.3174/ajnr.A3205.
187. *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2020.

188. nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models. R package version 3.1-145; 2020.
189. Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *Journal of Statistical Software*. Updated 2015:1-48. <https://cran.r-project.org/web/packages/lme4/index.html>.
190. *MuMIn: Multi-Model Inference*. [R package version 1.43.15]; Kamil Bartoń; 2019.
191. Wickham H. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. New York: Springer-Verlag; 2016. <https://ggplot2.tidyverse.org>.
192. Ashby P, Kim YJ, Kumar R, Lang AE, Lozano AM. Neurophysiological effects of stimulation through electrodes in the human subthalamic nucleus. *Brain*. 1999;122 (Pt 10):1919-1931. doi:10.1093/brain/122.10.1919.
193. Tommasi G, Krack P, Fraix V, et al. Pyramidal tract side effects induced by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(7):813-819. doi:10.1136/jnnp.2007.117507.
194. Trenado C, Elben S, Friggemann L, et al. Intraoperative Localization of the Subthalamic Nucleus Using Long-Latency Somatosensory Evoked Potentials. *Neuromodulation*. 2018;21(6):582-587. doi:10.1111/ner.12727.
195. Klostermann F, Vesper J, Curio G. Identification of target areas for deep brain stimulation in human basal ganglia substructures based on median nerve sensory evoked potential criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(8):1031-1035. doi:10.1136/jnnp.74.8.1031.
196. Costa J, Valls-Solé J, Valldeoriola F, Rumià J, Tolosa E. Motor responses of muscles supplied by cranial nerves to subthalamic nucleus deep brain stimuli. *Brain*. 2007;130(Pt 1):245-255. doi:10.1093/brain/awl336.
197. Mahlknecht P, Akram H, Georgiev D, et al. Pyramidal tract activation due to subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2017;32(8):1174-1182. doi:10.1002/mds.27042.
198. Buettner UW, Dichgans J, Hess CW, Stöhr M. *Evozierte Potenziale: SEP - VEP - AEP - EKP - MEP*. 4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2005. Springer E-book Collection.

199. Mehanna R, Machado AG, Connett JE, Alsaloum F, Cooper SE. Intraoperative Microstimulation Predicts Outcome of Postoperative Macrostimulation in Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Neuromodulation*. 2017;20(5):456-463. doi:10.1111/ner.12553.
200. Coenen VA, Jenkner C, Honey CR, Mädler B. Electrophysiologic Validation of Diffusion Tensor Imaging Tractography during Deep Brain Stimulation Surgery. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37(8):1470-1478. doi:10.3174/ajnr.A4753.
201. Alonso F, Vogel D, Johansson J, Wårdell K, Hemm S. Electric Field Comparison between Microelectrode Recording and Deep Brain Stimulation Systems-A Simulation Study. *Brain Sci*. 2018;8(2). doi:10.3390/brainsci8020028.
202. Paffi A, Camera F, Apollonio F, d'Inzeo G, Liberti M. Numerical characterization of intraoperative and chronic electrodes in deep brain stimulation. *Front Comput Neurosci*. 2015;9:2. doi:10.3389/fncom.2015.00002.
203. Paffi A, Apollonio F, Puxeddu MG, et al. A numerical study to compare stimulations by intraoperative microelectrodes and chronic macroelectrodes in the DBS technique. *Biomed Res Int*. 2013;2013:262739. doi:10.1155/2013/262739.
204. Cui Z, Pan L, Song H, et al. Intraoperative MRI for optimizing electrode placement for deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease. *J Neurosurg*. 2016;124(1):62-69. doi:10.3171/2015.1.JNS141534.
205. Kochanski RB, Kerolus MG, Pal G, Metman LV, Sani S. Use of intraoperative CT to predict the accuracy of microelectrode recording during deep brain stimulation surgery. A proof of concept study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2016;150:164-168. doi:10.1016/j.clineuro.2016.09.014.
206. Yarema B, Bezchlibnyk, Vibhash D. Sharma, Kushal B. Naik, et al. Clinical outcomes of globus pallidus deep brain stimulation for Parkinson disease: A comparison of intraoperative MRI- and MER-guided lead placement. *J Neurosurg*. 2020;-1(aop):1-11. doi:10.3171/2019.12.JNS192010.
207. Tripoliti E, Limousin P, Foltynie T, et al. Predictive factors of speech intelligibility following subthalamic nucleus stimulation in consecutive patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014;29(4):532-538. doi:10.1002/mds.25816.

208. Parpaley Y, Lemos Rodrigues MM, Schönlau L, Skodda S. EP 62. Motor evoked potentials mapping improves detection of capsular side effects during deep brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 2016;127(9):e201. doi:10.1016/j.clinph.2016.05.250.
209. Hanajima R, Dostrovsky JO, Lozano AM, et al. Somatosensory evoked potentials (SEPs) recorded from deep brain stimulation (DBS) electrodes in the thalamus and subthalamic nucleus (STN). *Clinical Neurophysiology*. 2004;115(2):424-434. doi:10.1016/j.clinph.2003.09.027.
210. Javadi SA, Nabavi A, Giordano M, Faghihzadeh E, Samii A. Evaluation of Diffusion Tensor Imaging-Based Tractography of the Corticospinal Tract: A Correlative Study With Intraoperative Magnetic Resonance Imaging and Direct Electrical Subcortical Stimulation. *Neurosurgery*. 2017;80(2):287-299. doi:10.1227/NEU.0000000000001347.
211. Krieg SM, Buchmann NH, Gempt J, Shiban E, Meyer B, Ringel F. Diffusion tensor imaging fiber tracking using navigated brain stimulation--a feasibility study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012;154(3):555-563. doi:10.1007/s00701-011-1255-3.
212. Kwon YH, Son SM, Lee J, Bai DS, Jang SH. Combined study of transcranial magnetic stimulation and diffusion tensor tractography for prediction of motor outcome in patients with corona radiata infarct. *J Rehabil Med*. 2011;43(5):430-434. doi:10.2340/16501977-0793.
213. Rosenstock T, Giampiccolo D, Schneider H, et al. Specific DTI seeding and diffusivity-analysis improve the quality and prognostic value of TMS-based deterministic DTI of the pyramidal tract. *Neuroimage Clin*. 2017;16:276-285. doi:10.1016/j.nicl.2017.08.010.
214. Said N, Elias WJ, Raghavan P, et al. Correlation of diffusion tensor tractography and intraoperative macrostimulation during deep brain stimulation for Parkinson disease. *J Neurosurg*. 2014;121(4):929-935. doi:10.3171/2014.6.JNS131673.
215. Coenen VA, McIntyre CC. Letter to the Editor: Correlation of diffusion tensor imaging and intraoperative macrostimulation. *J Neurosurg*. 2015;123(1):291-292. doi:10.3171/2014.12.JNS142690.
216. Mori S, van Zijl PCM. Fiber tracking: Principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed*. 2002;15(7-8):468-480. doi:10.1002/nbm.781.

217. Blume J, Schlaier J, Rothenfußer E, et al. Intraoperative clinical testing overestimates the therapeutic window of the permanent DBS electrode in the subthalamic nucleus. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(9):1721-1726. doi:10.1007/s00701-017-3255-4.
218. Walker HC, Faulk J, Rahman AF, et al. Awake Testing during Deep Brain Stimulation Surgery Predicts Postoperative Stimulation Side Effect Thresholds. *Brain Sci*. 2019;9(2). doi:10.3390/brainsci9020044.
219. Geraedts VJ, van Ham RAP, Marinus J, et al. Intraoperative test stimulation of the subthalamic nucleus aids postoperative programming of chronic stimulation settings in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;65:62-66. doi:10.1016/j.parkreldis.2019.05.017.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Anatomische Beziehungen von STN und VIM zu benachbarten Strukturen	9
Abbildung 2	UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria	21
Abbildung 3	Klassifikation des Tremors basierend auf zwei Achsen	24
Abbildung 4	Klassifikation der Dystonie basierend auf zwei Achsen	27
Abbildung 5	Leksell Stereotactic System	35
Abbildung 6	Koordinatensysteme	35
Abbildung 7	Aufbau der Mikroelektrode (microTargeting™ electrodes mTD, FHC Inc).	38
Abbildung 8	Aufbau der Stimulationselektroden von Medtronic Modell 3387 oder 3389	40
Abbildung 9	Darstellung einer rechtshemisphärischen Faserbahn inkl. Stimulationselektrode	46
Abbildung 10	Beispiel einer Abstandsmessung von der Mitte des Elektrodenpoles 0 zur Faserbahn	47
Abbildung 11	Nebenwirkungsschwellen in mA in Abhängigkeit vom Messpunkt in Bezug zum Zielpunkt bei 0 mm	52
Abbildung 12	Übersicht über die intraoperativ aufgetretenen Nebenwirkungen nach prozentualer Häufigkeit	53
Abbildung 13	Boxplot über die MEP-Schwellenwerte in mA getrennt nach Elektrodenpol und abgeleiteter Muskelgruppe	54
Abbildung 14	Mindestabstand in mm vom Elektrodenpol zur Faserbahn bei anatomischer Identifikation des Motorkortex getrennt nach Start-ROI im Fuß- oder Handareal	55
Abbildung 15	Mindestabstand vom Elektrodenpol zur Faserbahn in mm bei Identifikation des Motorkortex mittels nTMS getrennt nach Start-ROI im Fuß- oder Handareal	57

Tiefe Hirnstimulation - Vorhersage intraoperativer Stimulationsnebenwirkungen durch motorisch evozierte Potentiale im Vergleich zur Traktographie

Abbildung 16	Nebenwirkungsschwelle im Rahmen der Poltestung in Volt getrennt nach Elektrodenpolen	58
Abbildung 17	Übersicht über die postoperativ aufgetretenen Nebenwirkungen nach prozentualer Häufigkeit	59
Abbildung 18	Beispiel zum Vergleich des Ableitungsortes von Nebenwirkungsschwelle, MEP, Faserbahnabstand und Poltestung (in Grafik nicht dargestellt)	60
Abbildung 19	Verteilung der intraoperativ gemessenen Nebenwirkungsschwellen in mA nach Zuordnung zu den einzelnen Elektrodenpolen	61
Abbildung 20	Korrelation der intraoperativen Nebenwirkungsschwelle [mA] und den MEP-Schwellenwerten [mA]	62
Abbildung 21	Korrelation der intraoperativen Nebenwirkungsschwelle [mA] und dem Faserbahnabstand [mm] bei Traktographie mittels anatomischer ROI	64
Abbildung 22	Korrelation der intraoperativen Nebenwirkungsschwelle [mA] und dem Faserbahnabstand [mm] bei Traktographie mittels nTMS ROI	65
Abbildung 23	Korrelation der intraoperativen Nebenwirkungsschwelle [mA] und der postoperativen Nebenwirkungsschwelle [V]	66

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Standardkoordinaten relevanter Zielpunkte aus Schaltenbrand & Wahren Atlas	33
Tabelle 2	Spezifikationen der Stimulationselektroden Modelle 3387 und 3389	41
Tabelle 3	Abstände des Mittelpunktes der Elektrodenpole von der Elektroden spitze	47
Tabelle 4	Gewählte Trajektorie für die endgültige Implantation der Stimulationselektrode	51
Tabelle 5	Vergleich der MEP-Schwellenwerte unterteilt nach Ableitungsort mit den korrelierenden Nebenwirkungsschwellen.	63

Tiefe Hirnstimulation - Vorhersage intraoperativer Stimulationsnebenwirkungen durch motorisch evozierte Potentiale im Vergleich zur Traktographie

Anhang

Anlage 1: Protokoll einer intraoperativen Makrostimulation

- Nebenwirkungen-NW:**
- H: Hypertonie
 - HF: Änderung Herzfrequenz
 - A: Änderung Atmung
 - AS: Änderung autonomes System
 - V: Verwirrtheit
 - P: Parästhesien
 - KG: Kontraktion Gesicht
 - KH: Kontraktion halbseitig
 - KM: Kontraktion Muskel
 - NWK: Kapsuläre NW
 - NWP: Pyramidale NW
 - VH: Verhaltensänderung
 - B: Blickdeviation U(unilat.)/B(bilat.)
 - PH: Phosphene
 - S: Schwitzen
 - Ü: Übelkeit
 - E: Erbrechen

Effekte:	Grading:
T: Tremor (R:Ruhe, P:postural)	0 = Baseline
R: Rigor (H:Hand, B:Bein)	+ = 0-25%
A: Akinese	++ = 25-50%
D: Dyskinesie (O:OX, U:UX)	+++ = 50-75%
	++++ = KeinSymptom
BASELINE: R3 TO A2	

LINKS STN

Site	Stim Ampl. (mA)	Stim Freq. (Hz)	Stim PW (µS)	Effect on Symptoms	Side effects
Zentral -6mm	0	130	60	R3 TO A2	
	1	"	"		
	2	"	"		
	3	"	"		
	4	"	"		
A	1	"	"		
	2	"	"		
	3	"	"		
	4	"	"		
	5	"	"		
-3mm	1	"	"	R2	
	2	"	"	"	
	3	"	"	"	
	4	"	"	"	Dysästhesie → Blickwendung rechts
	5	"	"	"	
0mm B	1	"	"	R1 TO A1	
	2	"	"	"	
	3	"	"	"	Blickwendung rechts tonische Krämpfe
	4	"	"	"	
	5	"	"	"	
posterior -5mm	1	"	"	R2	
	2	"	"	R2	
	3	"	"	"	
	4	"	"	"	
	5	"	"	"	Dysästhesie, Blickwendung nach re tonische Krämpfe fixiert
0mm C	1	"	"	R2	
	2	"	"	"	
	3	"	"	"	
	4	"	"	"	Dysästhesie, faciale Krämpfe rechts
	5	"	"	"	
D	1	"	"		
	2	"	"		
	3	"	"		
	4	"	"		
	5	"	"		
Zentral Elektrode					
Oberkante O auf Zelpunkt					
(prox.) (Elektrode 3385)					

Ende: 12:48 Uhr



Tiefe Hirnstimulation - Vorhersage intraoperativer Stimulationsnebenwirkungen durch motorisch evozierte Potentiale im Vergleich zur Traktographie

Anlage 2: Protokoll motorisch evozierte Potentiale

Stimulationsparameter	für Orb. oris
Pulsform: negativ	Pulsform: negativ
Pulsbreite: 0,5 ms	Pulsbreite: 0,2 ms
Pulse: 5	Pulse: 5
ISI: 4 ms	ISI: 4 ms

NICHT VERGESSEN FÜR ORB. ORIS PARAMETER ZU ÄNDERN!!!

Schwellenbestimmung

II.) **MEP rechte Körperseite: Reizung linke Seite** *Kortikal*

	<u>Orb.oris</u>	<u>Bizeps</u>	<u>Extensor</u>	<u>ID1</u>	<u>TA</u>	<u>AH</u>
Pol 0	2 mA	2 mA	2 mA	2 mA	2 mA	2 mA
Pol 1	2 mA	2 mA	2 mA	2 mA	2 mA	2 mA
Pol 2	3 mA	2 mA	2 mA	2 mA	3 mA	3 mA
Pol 3	3 mA	3 mA	3 mA	3 mA	3 mA	4 mA

I.) **MEP linke Körperseite: Reizung rechte Seite** *Kortikal*

	<u>Orb.oris</u>	<u>Bizeps</u>	<u>Extensor</u>	<u>ID1</u>	<u>TA</u>	<u>AH</u>
Pol 0	2 mA	2 mA	2 mA	2 mA	2 mA	2 mA
Pol 1	2 mA	2 mA	2 mA	2 mA	2 mA	2 mA
Pol 2	3 mA	2 mA	2 mA	2 mA	3 mA	3 mA
Pol 3	3-4 mA	2 mA	2 mA	2 mA	3 mA	4 mA

Ersteller: N. Jahn 4.9.13

Anlage 3: Protokoll einer Poltestung

Teststimulation



Name	
Vorname	
Geb.-Datum	

Datum	
Untersucher	

Indikation: IPS: Levodopa-Langzeitsyndrom

Target: STN bilateral

Körper	Pole	1 V	2 V	3 V	4 V	5 V	NW	Impedanz	Rang
K1 rechts	0-/G+	<input checked="" type="checkbox"/> HT1/A11-2	<input checked="" type="checkbox"/> H0-1/A0-1	<input checked="" type="checkbox"/> H0/A0-1	<input checked="" type="checkbox"/> H0/A1	<input checked="" type="checkbox"/>	Ab 4V KR		4
	1-/G+	<input checked="" type="checkbox"/> H0-1/A1	<input checked="" type="checkbox"/> H0/A1-0	<input checked="" type="checkbox"/> H0/A1-0	<input checked="" type="checkbox"/> H0/A1	<input checked="" type="checkbox"/> H0/A1	Keine		1
	2-/G+	<input checked="" type="checkbox"/> H0-1/A1-2	<input checked="" type="checkbox"/> H0-1/A1-2	<input checked="" type="checkbox"/> H0-1/A1	<input checked="" type="checkbox"/> H0/A0-1	<input checked="" type="checkbox"/> H0/A1	Keine		2
	3-/G+	<input checked="" type="checkbox"/> H0-1/A1-2	<input checked="" type="checkbox"/> H0-1/A1-2	<input checked="" type="checkbox"/> H0/A1-2	<input checked="" type="checkbox"/> H0/A1-2	<input checked="" type="checkbox"/> H0/A1-2	Keine		3
K2 links	4-/G+	<input checked="" type="checkbox"/> H1/A2	<input checked="" type="checkbox"/> H0-1/A1-2	<input checked="" type="checkbox"/> H1/A1	<input checked="" type="checkbox"/> H0-1/H0-1	<input checked="" type="checkbox"/> H1/A0-1	4-5V Schwindel, Parästhesien, Dysarthrie		3
	5-/G+	<input checked="" type="checkbox"/> H0-1/1	<input checked="" type="checkbox"/> H0-1/A0-1	<input checked="" type="checkbox"/> H0-1/A0-1	<input checked="" type="checkbox"/> H0/A0-1	<input type="checkbox"/>	ab 4V Blickwendung nach links		1
	6-/G+	<input checked="" type="checkbox"/> H0-1/1	<input checked="" type="checkbox"/> H0/A1	<input checked="" type="checkbox"/> H0/A1	<input checked="" type="checkbox"/> H0/A1-2	<input checked="" type="checkbox"/> H0/A1	Keine		2
	7-/G+	<input checked="" type="checkbox"/> H0-1/1	<input checked="" type="checkbox"/> H0/1-0	<input checked="" type="checkbox"/> H0/1-0	<input checked="" type="checkbox"/> H0/A1	<input checked="" type="checkbox"/> H0/A1-2	Ab 5V Blickwendung nach links		2

Tiefe Hirnstimulation - Vorhersage intraoperativer Stimulationsnebenwirkungen durch motorisch evozierte Potentiale im Vergleich zur Traktographie

Anlage 4: Patientenkollektiv

ID	Geschlecht	Alter	Diagnose	Elektrode	Stimulationsareal	Intraoperative Testung	MEP-Schwellenwerte	Abstand händisch	nTMS	Poltestung
1	männlich	66	IPS	3389	STN	vorhanden	Pol 1 & 3	komplett	komplett	vorhanden
2	männlich	50	Essentieller Tremor	3387	VIM	vorhanden	Pol 1 & 3	komplett	komplett	vorhanden
3	männlich	43	Holmes-Tremor	3387	VIM	vorhanden	Pol 1 & 3	komplett	keine nTMS	vorhanden
4	männlich	70	Essentieller Tremor	3387	VIM	vorhanden	Pol 1 & 3	komplett	keine nTMS	vorhanden
5	männlich	45	Dystonie	3387	GPI	vorhanden	Pol 1 & 3	komplett	komplett	vorhanden
6	männlich	68	Holmes-Tremor	3387	VIM (einseitig links)	vorhanden	Pol 1 & 2	komplett	keine nTMS	vorhanden
7	weiblich	67	IPS	3389	STN	vorhanden	Pol 1 & 3	komplett	komplett	vorhanden
8	weiblich	64	IPS	3389	STN	vorhanden	Pole 0, 1 & 3	komplett	komplett	fehlt
9	weiblich	52	IPS	3389	STN	vorhanden	Pol 1 & 3	komplett	komplett	vorhanden
10	weiblich	58	IPS	3389	STN	vorhanden	Pol 1 & 3	komplett	keine nTMS	vorhanden
11	männlich	66	Essentieller Tremor	3387	VIM	vorhanden	komplett	komplett	komplett	vorhanden
12	männlich	38	Dystonie	3387	GPI	vorhanden	Pol 1 & 3	komplett	komplett	vorhanden
13	weiblich	61	IPS	3389	STN	vorhanden	komplett	komplett	keine nTMS	vorhanden
14	weiblich	71	IPS	3389	STN	vorhanden	komplett	komplett	komplett	fehlt
15	weiblich	67	IPS	3389	STN	vorhanden	komplett	Komplett	Handareal re & li	vorhanden
16	weiblich	62	Dystonie	3389	GPI	vorhanden	komplett	komplett	komplett	vorhanden

Tiefe Hirnstimulation - Vorhersage intraoperativer Stimulationsnebenwirkungen durch motorisch evozierte Potentiale im Vergleich zur Traktographie

17	männlich	54	IPS	3389	STN	vorhanden	komplett	komplett	keine nTMS	vorhanden
18	weiblich	66	IPS	3389	STN	vorhanden	komplett	komplett	keine Faserbahn	vorhanden
19	männlich	52	IPS	3389	STN	vorhanden	komplett	fehlt	keine nTMS	vorhanden
20	weiblich	69	IPS	3389	STN	vorhanden	komplett	Fußareal re keine Fasern	keine nTMS	vorhanden
21	weiblich	63	Essentieller Tremor	3387	VIM	vorhanden	komplett	komplett	Handareal re & li	vorhanden
22	männlich	44	Essentieller Tremor	3387	VIM	vorhanden	komplett	kein DTI Datensatz	fehlt	vorhanden
23	weiblich	71	IPS	3389	STN	vorhanden	komplett	komplett	komplett	vorhanden
24	weiblich	44	Dystonie	3389	GPI	vorhanden	komplett	komplett	komplett	vorhanden
25	männlich	69	Essentieller Tremor	3387	VIM	vorhanden	komplett	komplett	Handareal re & li	vorhanden
26	weiblich	63	IPS	3389	STN	vorhanden	komplett	komplett	Handareal re & li	fehlt
27	männlich	56	IPS	3389	STN	vorhanden	nicht gemessen	komplett	keine nTMS	vorhanden
28	männlich	66	IPS	3389	STN	vorhanden	komplett	komplett	Handareal re & li	fehlt
29	männlich	68	IPS	3389	STN	vorhanden	komplett	fehlt	keine nTMS	vorhanden
30	weiblich	69	Dystonie	3389	GPI	vorhanden	komplett	komplett	Handareal li	vorhanden
31	weiblich	72	IPS	3389	STN	vorhanden	komplett	komplett	keine Faserbahn	vorhanden
32	männlich	73	IPS	3387	VIM	fehlt	komplett	komplett	keine Fasern gefunden	vorhanden
33	weiblich	58	IPS	3389	STN	vorhanden	komplett	komplett	keine nTMS	vorhanden

Tiefe Hirnstimulation - Vorhersage intraoperativer Stimulationsnebenwirkungen durch motorisch evozierte Potentiale im Vergleich zur Traktographie

34	männlich	68	IPS	3389	STN	vorhanden	komplett	komplett	Handareal re	vorhanden
35	männlich	46	IPS	3389	STN	vorhanden	komplett	komplett	Handareal li	vorhanden
36	männlich	59	IPS	3389	STN	vorhanden	komplett	komplett	keine Faserbahn	vorhanden
37	weiblich	66	Essentieller Tremor	3387	VIM	vorhanden	komplett	komplett	keine Faserbahn	vorhanden
38	weiblich	53	IPS	3389	STN	vorhanden	nicht gemessen	komplett	Hand- & Fußareal re	vorhanden
39	männlich	48	IPS	3389	STN	vorhanden	komplett	fehlt	fehlt	vorhanden
40	männlich	58	IPS	3389	STN	fehlt	nicht gemessen	komplett	komplett	vorhanden
41	weiblich	46	IPS	3389	STN	fehlt	komplett	komplett	komplett	vorhanden
42	weiblich	49	IPS	3389	STN	fehlt	komplett	komplett	komplett	vorhanden
43	männlich	52	IPS	3389	STN	vorhanden	nicht gemessen	komplett	keine Faserbahn	fehlt
44	männlich	62	Essentieller Tremor	3387	VIM	vorhanden	nicht gemessen	komplett	keine nTMS	fehlt
45	männlich	66	IPS	3389	STN	vorhanden	komplett	komplett	keine nTMS	vorhanden
46	weiblich	48	IPS	3389	STN	vorhanden	komplett	komplett	komplett	vorhanden
		63				42	38	38	23	36

Danksagung

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. Lutz Weise für die Überlassung des Themas, die gute Zusammenarbeit und für das Ermöglichen bei den Tiefen Hirnstimulationen dabei sein zu dürfen. Außerdem danke ich ihm und Frau Priv.-Doz. Dr. Johanna Quick-Weller für die Betreuung meiner Doktorarbeit. Für die statistische Betreuung danke ich Fr. Prof. Dr. Herrmann und Frau Priv.-Doz. Dr. Marie-Theresé Forster für die Unterstützung bei der Durchführung der nTMS.

Weiterhin gilt großer Dank meiner Familie, die mich unermüdlich unterstützt hat.

Lebenslauf

Name: Valerie Spenger

Beruflicher Werdegang & Studium

- seit 04/2018 **Assistenzärztin für Neurologie, Krankenhaus Rummelsberg - Sana Kliniken AG**
- 10/2011 bis 11/2017 **Studium der Humanmedizin, Goethe Universität Frankfurt/Main**
1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1) 2013
2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2) 10/2016
3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3) 11/2017
Praktisches Jahr 10/2016 – 10/2017
- 09/2002 bis 05/2011 **Allgemeine Hochschulreife, Gymnasium Hilpoltstein**

Berufliche Nebentätigkeiten

- 11/2018 bis 03/2018 **Aushilfe Getränkemarkt und Brennerei Stürhof, Titting**
Verkauf
- 05/2015 bis 03/2018 **Dr. Gumpert GmbH**
Verfassen medizinischer Texte für Laien zur Online Veröffentlichung auf der Website www.dr-gumpert.de
- 07/2014 bis 08/2016 **Studentisches Komm Café e.V.**
Service und Verkauf
- 01/2014 bis 08/2016 **Forschungseinheit „Sehstörungen des Kindesalters“, Klinik für Augenheilkunde der Universitätsklinik Frankfurt am Main**
Datenauswertung und Patientenbesuche bei der Studie „Amblyopietherapie jenseits des klassischen Therapiealters“.
- 02/2012 bis 05/2013 **Dekanat Vorklinik am Fachbereich Medizin der Goethe Universität Frankfurt**
Redaktionelle Gestaltung der Frankfurter Curricula für Human- und Zahnmedizin inkl. Akquisition von Werbepartnern.

Hilpoltstein, 21.09.2020

Valerie Spenger

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Tiefe Hirnstimulation - Vorhersage intraoperativer Stimulationsnebenwirkungen durch motorisch evozierte Potentiale im Vergleich zur Traktographie

in der Klinik für Neurochirurgie unter Betreuung und Anleitung von Priv.-Doz. Dr. Lutz Weise mit Unterstützung durch Priv.-Doz. Dr. Johanna Quick-Weller, Prof. Dr. Eva Herrmann und Priv.-Doz. Dr. Marie-Theresé Forster ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Hilpoltstein, 21.09.2020

(Ort, Datum)

(Unterschrift)