

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Kopfzentrum
Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie

Direktor
Prof. Dr. Manfred Westphal

Tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus beim idiopathischen Parkinsonsyndrom unter Vollnarkose: Durchführung – klinische Ergebnisse – neurophysiologische Untersuchungen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Mag.rer.nat. Sebastian Payer
Innsbruck, Österreich

Hamburg 2014

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 27. Mai 2015

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Wolfgang Hamel

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Carsten Buhmann

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: PD Dr. Tim Jürgens

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	7
1.1 Tiefe Hirnstimulation bei Parkinson – Übersicht und Indikationen.....	8
1.1.1 Geschichtliches.....	8
1.1.2 Indikation.....	9
1.2 Der Ncl. subthalamicus als primärer Zielpunkt der THS.....	11
1.2.1 Anatomie.....	11
1.2.2 Physiologie der Basalganglien.....	12
1.2.3 Pathophysiologie des IPS.....	15
1.2.4 Medikamentöse Therapie des IPS.....	16
1.3 Durchführung der tiefen Hirnstimulation.....	18
1.3.1 Tiefe Hirnstimulation - wach vs. Vollnarkose : Theoretische Überlegungen.....	19
1.4 Mikroelektrodenableitung als intraoperatives Neuromonitoring.....	21
1.4.1 Einfluss der Narkose auf die Einzelzellantwort.....	21
2 Material und Methoden.....	26
2.1 Patientengruppe.....	26
2.2 Prä- und postoperative Diagnostik sowie Parameteraufnahme.....	28
2.2.1 Der L-Dopa Test.....	29
2.2.2 „Unified Parkinson`s Disease Rating Scale“ Teil III.....	29
2.2.3 „Mattis Dementia Rating Scale“.....	30
2.2.4 „Levodopa Equivalent Daily Dose“ - LEDD.....	31
2.3 Gründe für die Durchführung in Vollnarkose.....	32
2.4 Anmerkung zur Intubationsnarkose.....	34
2.5 Intraoperatives Vorgehen.....	34
2.6 Elektrophysiologische Ableitung.....	35
2.6.1 Einzelzelleableitung.....	37
2.7 Postoperatives Management.....	38
3 Ergebnisse.....	39
3.1 Wahl der Implantationstrajekte abhängig von der Narkoseform.....	39

3.2 Elektrophysiologische Identifizierung des STN.....	40
3.3 Klinische Ergebnis.....	44
3.3.1 Intra- und postoperative Komplikationen.....	47
3.4 Unterschiede der Einzelzellantworten.....	48
3.4.1 Thalamus.....	49
3.4.2 Nukleus subthalamicus.....	53
3.4.3 Substantia nigra pars reticularis.....	59
4 Diskussion.....	63
5 Zusammenfassung.....	76
6 Abkürzungsverzeichnis.....	77
7 Literatur.....	79
8 Anhang.....	89
8.1 Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil III.....	89
9 Danksagung.....	94
10 Lebenslauf.....	95
11 Publikation der Dissertation.....	97
12 Eidesstattliche Erklärung.....	98

1 Einleitung

Die tiefe Hirnstimulation (THS) gilt heute als wirkungsvolle Therapie bei medikamentös schwer behandelbarem idiopathischem Parkinsonsyndrom. Da sich eine Operation am wachen Patienten seit Einführung des Eingriffs weltweit durchgesetzt hat wird die THS auch am UKE vornehmlich am wachen Patienten durchgeführt. Hauptgrund hierfür ist das intraoperative Monitoring am wachen Patienten. Seit geraumer Zeit werden allerdings immer mehr Arbeiten über den Eingriff der THS in Vollnarkose veröffentlicht und es konnte mehrfach gezeigt werden, dass es keine großen Unterschiede gibt, verglichen mit den Ergebnissen bei in wachem Zustand operierten Patienten. Nach wie vor wird die Durchführungstechnik, wach vs. Intubationsnarkose, in der Fachliteratur und auch darüber hinaus kontrovers diskutiert. Einen Konsens über die bessere Methode gibt es bislang nicht. Da es in den vergangenen Jahren auch im UKE aus unterschiedlichen Gründen vorkam, dass der geplante Eingriff in wachem Zustand nicht durchführbar war wurden einige Patienten auch in diesem Zentrum unter Vollnarkose einer THS unterzogen. In der hier vorliegenden Arbeit sollen die Erfahrungen bezüglich Durchführungstechnik der THS unter Vollnarkose und Ergebnisse bei narkotisierten Parkinsonpatienten vorgestellt und mit den Ergebnissen aus bereits vorliegenden Arbeiten verglichen werden. Augenmerk soll hier auch auf die Möglichkeiten der neurophysiologischen intraoperativen Ableitungen gerichtet werden, da im Falle der Vollnarkose diesen Ergebnissen eine noch größere Bedeutung zukommt.

1.1 Tiefe Hirnstimulation bei Parkinson – Übersicht und Indikationen

1.1.1 Geschichtliches

Schon seit Ende der 90-er Jahre kommt die tiefe Hirnstimulation (THS) bei idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS) als operative Therapiemaßnahme zum Einsatz (u.a. Limousin et al., 1998). Ein großes Problem der Langzeittherapie mit Levodopa sind die Wechsel zwischen „off“-Phasen (zu geringe Spiegel des Präparates im Blut mit daraus resultierenden ausgeprägten Parkinsonsymptomen) und „on“-Phasen (zu starke Wirksamkeit der Medikation ist begleitet von teilweise heftigen Dyskinesien¹).

In einem Tiermodell an Affen, bei denen man medikamentös parkinsonähnliche Symptome erzeugte (Langston et al. 1984) zeigte sich eine Hyperaktivität in den Verbindungen von Ncl. subthalamicus (STN) hin zum Pallidum internum (Bergman et al., 1990 & 1994). Durch Setzen einer Läsion bzw. Stimulation des STN besserten sich die initial hervorgerufenen Symptome (u.a. Bergman et al. 1990 & 1994; Benazzouz et al., 1993). Diese Ergebnisse waren Grundlage für die ersten Implantationen von tiefen Hirnelektroden zur Stimulation des STN bei Parkinsonpatienten², die unter ausgeprägter motorischer Fluktuation litten (Limousin et al., 1998; Moro et al., 1999; Lopiano et al., 2001). Da sich der Eingriff nicht nur besonders effektiv in Hinsicht auf die primären Parkinsonsymptome Tremor, Rigor und Akinese zeigte, sondern auch postoperativ in der Regel zu einer deutlichen Reduktion der medikamentösen Therapie und der damit in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen führte (Limousin et al., 1998; Lopiano et al., 2001), etablierte sich dieses Verfahren rasch zu einer weltweit anerkannten Therapiemethode bei medikamentös austherapierten Parkinsonpatienten. Durch die positiven Effekten auf die klinischen Symptome kann durch den operativen Eingriff die Lebensqualität wieder deutlich gesteigert werden (Deutsch et al., 2006). Es zeigt sich, dass vornehmlich die Zurückgewinnung der motorischen Unabhängigkeit für die Lebensqualität eine bedeutende Rolle spielt (Tykocki et al., 2013).

Bis 2012 wurde weltweit an etwa 100.000 Patienten eine Tiefe Hirnstimulation durchgeführt. Neben dem Einsatz bei Parkinson, vornehmlich im Bereich des STN, kommt

1 Dyskinesien bei der Parkinsontherapie mit L-Dopa gehört zu den Spätkomplikationen nach jahrelanger L-Dopa Therapie. Sie sind gekennzeichnet durch unwillkürliche, teilweise choreatische Überbewegungen.

2 Der Einfachheit halber sind im weiteren Verlauf mit der männlichen Personenform selbstverständlich beide Geschlechter gemeint.

die Technik heutzutage auch in anderen Zielpunkten und bei anderen Bewegungsstörungen zum Einsatz. Als Alternative zum STN kann der Globus pallidus pars interna (GPi) als möglicher Zielort bei Parkinson infrage kommen. (Odekerken et al., 2013; Machado et al., 2012). In Bezug auf essentiellen Tremor gilt als Zielpunkt erster Wahl der Ncl. ventralis intermedius (VIM) des Thalamus, der bei Parkinsonpatienten vom Tremor-dominanten Typ hin und wieder auch in Frage kommt. Bei Dystonien wird zum heutigen Zeitpunkt eine bilaterale Stimulation des GPi als beste Option gesehen obwohl hier auch der STN und Kerne des Thalamus als Option diskutiert werden (Machado et al., 2012).

Neben dem Einsatz bei Bewegungsstörungen ist die THS aufgrund ihrer guten klinischen Ergebnisse und der relativ geringen Nebenwirkungen bei Bewegungsstörungen auch in andere Bereiche der Medizin vorgedrungen. Aufgrund der verhaltensmodulierenden Wirkung durch Stimulation tiefer gelegener Hirnkerne sind hier besonders Wissenschaftler aus dem Bereich der Psychiatrie aufmerksam geworden. Heute werden bereits Operationen bei Patienten mit Zwangsstörungen, Essstörungen, Depression, Abhängigkeitserkrankungen (Ncl. acumbens, vorderer Schenkel der inneren Kapsel (AIC)), Gilles de la Tourette-Syndrom aber auch Epilepsie (Ncl. anterior thalami) erfolgreich durchgeführt (Pierce & Vassoler, 2013).

Als Vorteil gegenüber dem Setzen von Läsionen gilt:

- es ist möglich bilateral Elektroden zu implantieren.
- durch die Implantation von von außen ansteuerbaren Stimulatoren ist die Korrektur von Stimulationsparametern und damit die modulierende Wirkung leicht möglich.
- die bedingte Reversibilität, da die Möglichkeit besteht die Elektroden wieder zu entfernen³.

1.1.2 Indikation

Die Indikation zur THS bei Parkinson wird zunächst neurologisch gestellt. Heute gibt es klare Vorgaben, wann ein derartiger Eingriff angeboten werden sollte. Primär gilt, dass nur denjenigen Patienten eine Operation angeboten werden sollte, bei denen die medikamentöse Therapie zu keiner weiteren Linderung der Symptome führt und bei

³ Hier muss kritisch angemerkt werden, dass trotz der sehr dünnen Elektroden nichts desto trotz Mikroläsionen gesetzt werden, was sich im sogenannten Setzeffekt zeigt. Hierbei handelt sich um klinische Veränderungen postoperativ noch vor Einsetzen der Stimulation.

Patienten, die deutlich in ihrer Lebensqualität eingeschränkt sind. Ein ausführliches neurologisches und neuropsychologisches Assessment im Vorfeld des Eingriffs ist obligat. Als wichtiges Einschlusskriterium gilt das positive Ansprechen auf L-DOPA. Hierbei wird dem Patienten 100-200mg L-DOPA plus einem Decarboxylasehemmer (z.B. Benserazid) verabreicht. Für ein positives Ergebnis spricht eine Symptomverbesserung in der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) um mehr als 30% (siehe ausführliche Darstellung des Tests in Kapitel 2.2.2). Tabelle 1 zeigt die wichtigsten Voraussetzungen und Ausschlusskriterien (Yamada, 2012; Wojtecki et al., 2009).

Im 2. Schritt kommt die operative Einrichtung für weitere Beratungen und schlussendlich ausführende Einheit hinzu. Gemeinsam mit den Kolleginnen und Kollegen der Neurologie wird ggf. der Zielpunkt abgesprochen. Die Durchführung wird in gemeinsamer Kooperation durchgeführt (siehe intraoperative Vorgehensweise Kapitel 2.5)

L-Dopa-Langzeitsyndrom
ausgeprägte motorische Fluktuation
ausgeprägte Dyskinesien
medikamentös nicht einstellbarer Tremor
schmerzhafte Dystonie
Nebenwirkung durch die Medikation
gutes Ansprechen der Symptome auf L-Dopa mit Ausnahme des Tremors (positiver L-DOPA Test)
biologisches Alter bis 75 Jahre
Ausschluss schwerwiegender Grunderkrankungen
Ausschluss schwerer kognitiver Störungen
Ausschluss einer generalisierten Hirnatrophie

Tabelle 1: Voraussetzungen und Ausschlusskriterien der tiefen Hirnstimulation bei idiopathischem Parkinson-Syndrom

1.2 Der Ncl. subthalamicus als primärer Zielpunkt der THS

1.2.1 Anatomie

Als Basalganglien (BG) des menschlichen Gehirns werden eine Ansammlung von subcortikalen Kernen bezeichnet, die sich in der Basis des Hirns befinden. Sie stehen in enger Verbindung zum cerebralen Cortex und dem Thalamus und haben ihre Aufgabe vornehmlich bei der willkürlichen Bewegung, der Augenbewegung, dem Erlernen von routiniertem Verhalten sowie weiteren kognitiven und emotionalen Aufgaben. Für den stimmigen motorischen Ablauf sind sie überaus wichtig, da sie zur Planung, Initiierung und Ausführung von Bewegungen entscheidend beitragen. Zu den Basalganglien werden gezählt das Striatum (aufgeteilt in Ncl. caudatus und Putamen), der Globus pallidus (Pallidum), das Tuberculum olfactorium sowie der Corpus amygdaloideum, das Claustrum und der Ncl. acumbens. Dieser Kernkomplex wird auch als Striopallidum bezeichnet. Als zu den Basalganglien assoziierte Kerne werden die Substantia nigra pars reticularis (SNr) und der Ncl. subthalamicus gezählt (Abbildung 1).

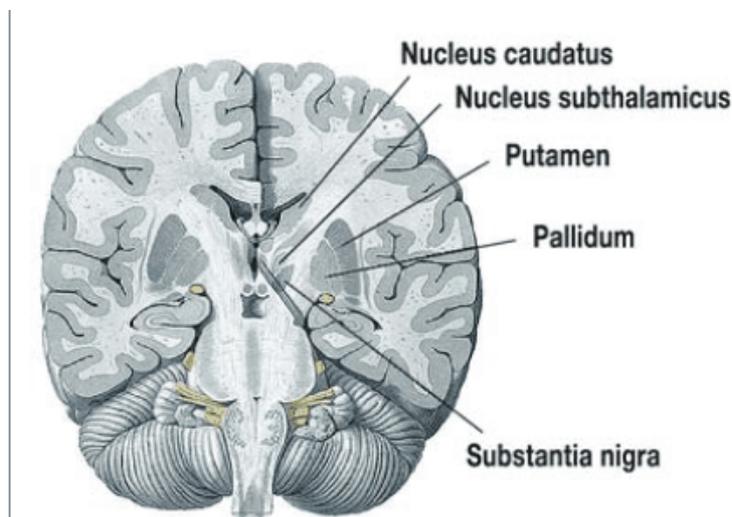


Abbildung 1: Coronarer Schnitt durch die Basalganglien (aus Sobotta, 2006)

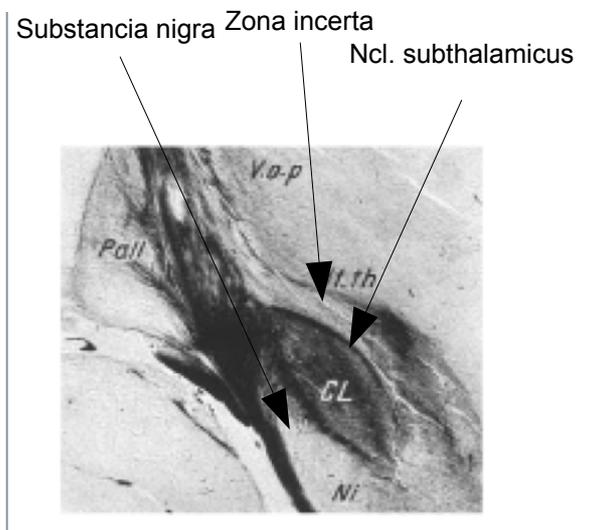


Abbildung 2: histologisches Präparat der Basalganglien (modifiziert nach Hassler, 1949)

Der Ncl. subthalamicus liegt ventral des Thalamus, dorsal der Substantia nigra und medial der Kapsula interna (Abbildung 2).

1.2.2 Physiologie der Basalganglien

Erste Ableitungen von Zellen des STN bei Ratten zeigten drei Entladungsauffälligkeiten, die sich in den darauf folgenden Untersuchungen immer wieder bestätigten.

1. Auch ohne synaptischer Stimulation oder Anlegen einer elektrischen Spannung kam es zu Spontanentladungen der Zellen.
2. Die Zellen des STN sind in der Lage sich über einen sehr kurzen Zeitraum hinweg mit einer sehr hohen Frequenz zu entladen.
3. Im Zustand der vorübergehenden Depolarisation nach Hyperpolarisation sind die Zellen in der Lage Aktionspotential abzugeben.

Physiologisch interessant sind die Zellen auch deshalb, weil sie eine Art autonomes Schrittmacherpotential haben und sie dadurch spontan Aktionspotentiale abgeben können (Surmeier et al., 2005). Die Abnahme dieser Eigenschaft innerhalb der Funktionseinheit Basalganglien führt unter anderem zu den bekannten Parkinsonsymptomen. Besonders stark scheint die Einheit Ncl. subthalamicus und Globus pallidus pars externa zu sein. Als Einheit gelten sie als der zentrale Schrittmacher der Basalganglien (Plenz & Kital, 1999). Die Basalganglien und ihre assoziierten Kerne stehen durch ein komplexes Verbundsystem bestehend aus vielen Neuronen in Verbindungen. Hierbei kommen vornehmlich 2 Neurotransmitter, Glutamat (exzitatorisch) bzw. Gamma-Amino-Buttersäure (GABA, inhibitorisch) zum Einsatz. Die Vorgänge in diesem System sind sehr komplex und trotz vieler Fortschritte immer noch unzureichend verstanden (siehe als Darstellungen Abbildung 3 aus Strüder et al., 2001, sowie eine deutlich vereinfachte Variante Abbildung 4). Deutlich vereinfacht kann für den motorischen Bereich der BG gesagt werden, dass ein hoher Grad an Feinjustierung zwischen exzitatorisch und inhibitorisch wirkenden Zellen herrschen muss, um das komplexe Spiel zwischen möglicher Bewegungsausführung oder -unterdrückung zu gewährleisten. Das motorische System der BG sammelt und verarbeitet Informationen, die von ausgedehnten Gebieten des frontalen Kortex stammen, um diese dann in Form der sogenannten Basalganglienschleife wiederum an Kortexareale zurückzuschicken, die für die Motorik zuständig sind. Dieser Prozess wird durch das Striatum überwacht, das zu einem großen Anteil aus den sogenannten Medium Spiny Neurons (MSN) besteht. Diese Zelleinheiten verwenden GABA als Neurotransmitter, sind also inhibitorische Zelltypen und werden wiederum durch prä- und postsynaptische Modulatoren sowie Kreisläufe innerhalb der BG beeinflusst.

Die motorische Einheit der BG hat zwei Eintrittspunkte, das Striatum und den STN, die durch Neuronen kortikaler Felder erregt werden. Der Austrittspunkt erfolgt über den Globus pallidus pars interna (GPi) gemeinsam mit der SNr. Diese Austrittspunkte unterdrücken die erregende Aktivität der ihnen nachgeschalteten Thalamuskern, die dann die Information zurück an den motorischen Kortex senden. Damit ist die Basalganglienschleife geschlossen. Die inhibierende Funktion der Ausgangseinheit wird nun durch zwei affarente Regelkreisläufe moduliert,

- i. über direkte bisynaptische Projektionen auf den GPi über das Striatum und den STN, welche eine hemmende Wirkung auf die Ausgangsstation über GABAerge Neuronen haben und
- ii. über indirekte Projektion auf den GPi über den Globus pallidus pars externa (GPe), was zu einer gegenteiligen Beeinflussung der Ausgangssituation führt, also eine erregende Wirkung auf die Ausgangsstation hat.

Sehr vereinfacht kann man sagen: über das direkte System wird die Ausgangsstation der BG gehemmt. Da die Neuronen der Ausgangsstation selbst hemmend auf die nachgeschalteten thalamischen Kerne wirken führt das direkte System zu einer verminderten Hemmung dieser Kerne, also einer Erregung des Thalamus.

Das indirekte System führt über Feedbackschleifen, die auch den STN beinhalten schlussendlich zur Erregung der Ausgangsstation. Dies hat zur Folge, dass die hemmende Wirkung der Ausgangsstation auf thalamischen Kerne verstärkt wird, die Hemmung im Thalamus also zunimmt (vgl. Gerlach et al., 2003).

Der GPe fungiert als Kontrolleur für die motorische Antwort der BG. Dopamin beeinflusst nicht nur die striatale neuronale Aktivität, sondern wirkt auch auf GPi, GPe und STN modulierend. Am direkten System wirkt Dopamin über Dopamin-D₁-Rezeptoren stimulierend auf das Striatum, was zur Folge hat, dass die hemmende Wirkung der Ausgangsstation weiter gehemmt wird, es also zu einer Verstärkung der aktivierten Anteile im motorischen Kortex kommt. Das indirekte System wird, so nimmt man an, über Dopamin-D₂-Rezeptoren durch Dopamin moduliert. Hier kommt es zu einer Hemmung des Striatums was schlussendlich zu einer Erregung der hemmende Neuronen in der Ausgangsstation führt und die entsprechenden kortikalen Strukturen gehemmt werden.

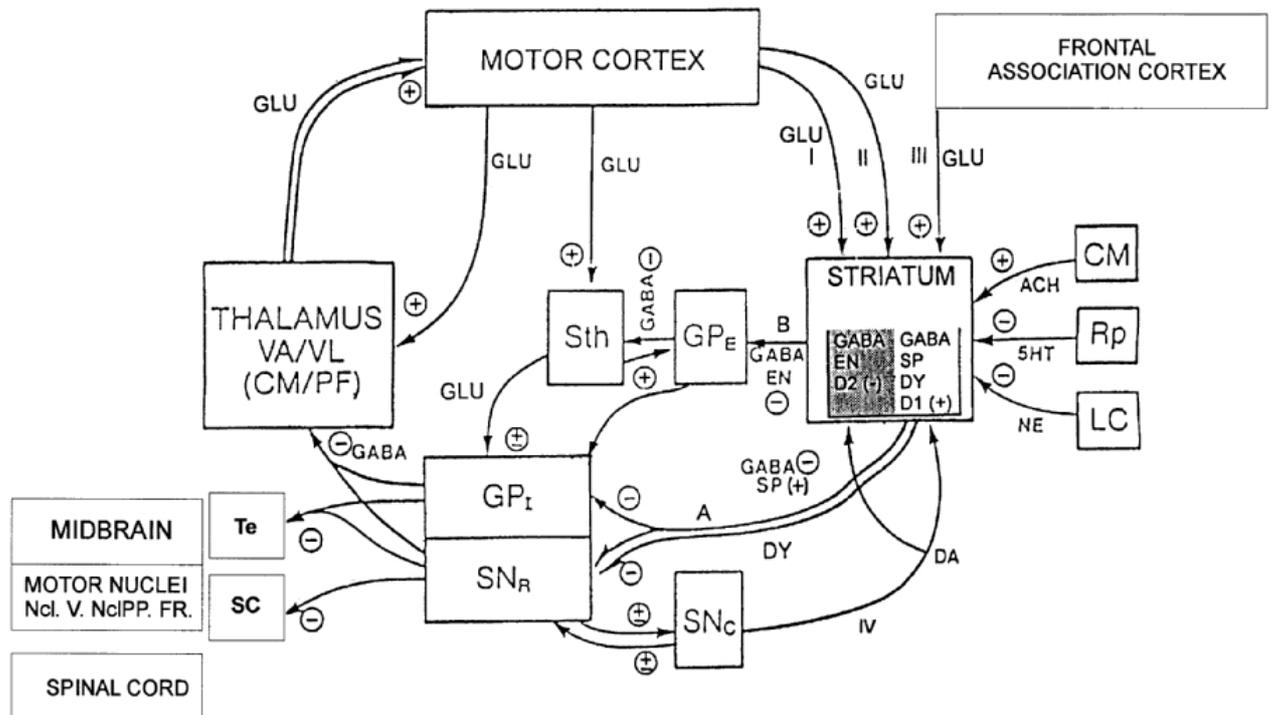


Abbildung 3: Kortikostriataler Input, dopaminerge Modulation des „direkten“ und „indirekten“ Projektionsweges über die Zielneuronen zu dem basalganglionären Output. A „direkter“, B „indirekter“ Projektionsweg von striatalen GABAergen Neuronen zu basalganglionärem Ausgang. GLU = Glutamat, GABA = γ -Aminobuttersäure, EN = Enkephalin, SP = Substanz P, DY = Dynorphin, DA = Dopamin, MC = Motorcortex, ACH = Acetylcholin, RD = dorsale Raphe-Kerne, 5-HT = Serotonin, LC = Locus coeruleus, NE = Norepinephrin, Striatum = Putamen + Nucleus caudatus, GPe = Globus pallidus pars externa, STh = Ncl. subthalamicus, GPi = Globus pallidus pars interna, SNr = Substantia nigra pars reticulata, SNC = Substantia nigra compacta, Te = Tectum (Hirnstamm), SC = Colliculus superiores (Hirnstamm), Ncl. V. = Ncl. vestibularis, Ncl. PP = Ncl. tegmenti pedunculopontis, Fr = Formatio reticularis, VA = Ncl. ventralis anterior thalami (Ventralis-Anterior-Komplex), VL = Ncl. ventralis lateralis thalami (Ventralis-Intermedius-Komplex), CM/PF = Centrum medianum und Ncl. parafascicularis thalami. I: Skeletomotorische Schleife vom prämotorischen und somatosensorischen Kortex zum Striatum. II: Okulomotorische Schleife von den visuellen Zentren des Kortex zum Ncl. caudatus. III: Komplexe Schleife vom frontalen Assoziationskortex zum Striatum. IV: Nigrostriatale Bahnen mit pseudopräsynaptischen Varikositäten der Axone der nigrostriatalen Bahnen (Strüder et al., 2001)

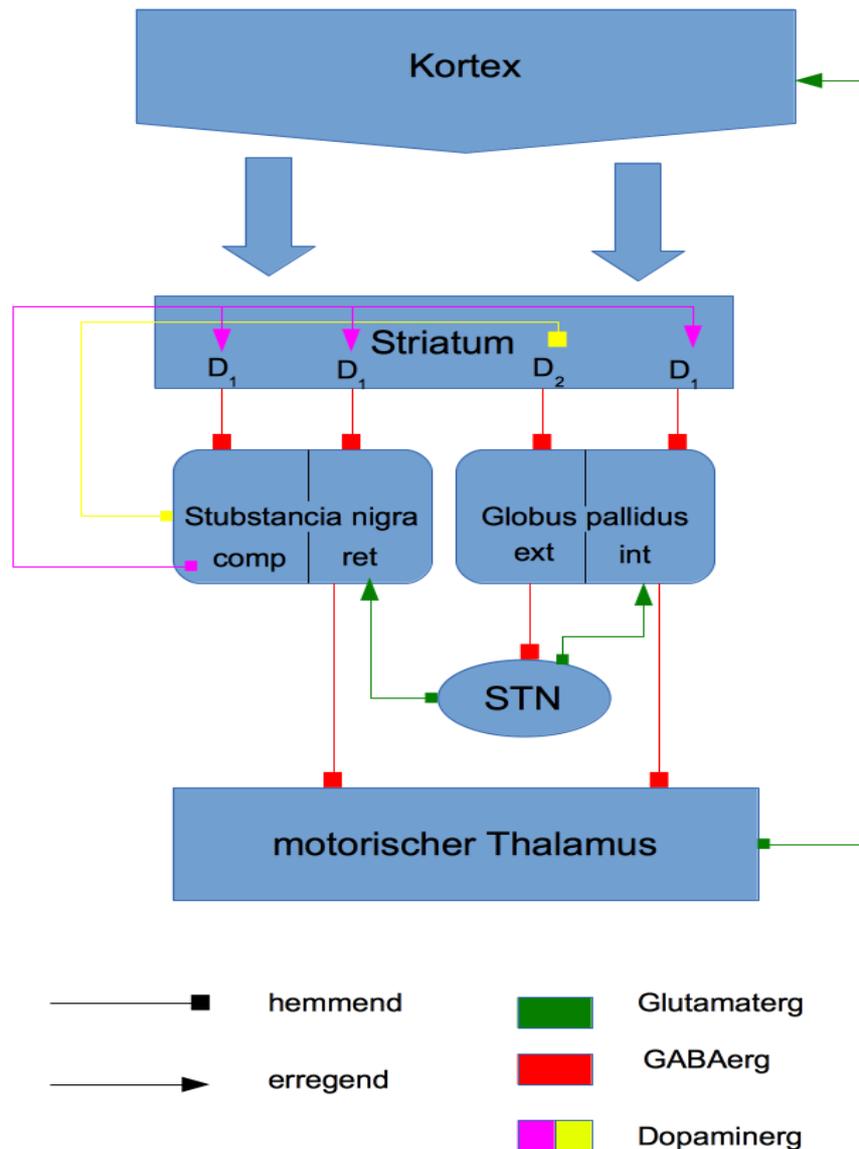


Abbildung 4: Deutlich vereinfachte Darstellung der Basalganglien und ihre Verschaltung.

1.2.3 Pathophysiologie des IPS

Die zentrale Rolle beim IPS spielt der Untergang Dopamin-erzeugender Zellen in der Substantia nigra pars compacta. Warum es zu einem derartigen Untergang der Dopamin-produzierenden Zellen kommt ist bis heute noch ungeklärt. Studien mit großen Fallzahlen sind der Frage hinsichtlich Lebensgewohnheiten, Essverhalten, toxikologischen Einflüssen und noch vielem mehr nachgegangen, haben aber keine essentiellen Ergebnisse liefern

können. Heute weiß man, dass Parkinson Patienten eher anhedonistisch veranlagt und damit auch weniger suchtgefährdet sind. Dies mag mit dem durch den Dopaminmangel gestörten mesolimbischen Belohnungssystem in Zusammenhang stehen. Personen aus ländlichen Regionen erkranken häufiger als Personen in Ballungsräumen (Koller et al., 1990). Hier werden mögliche Expositionen zu Pestiziden diskutiert (Priyadarshi et al., 2000). Als Nebenergebnis haben die Auswertungen gezeigt, dass Raucher und Kaffeetrinker ein niedrigeres Risiko haben im Laufe ihres Lebens an IPS zu erkranken als Nichtraucher und nicht-Kaffeetrinker (Hernan et al., 2002).

Als mögliche Entstehungshypothesen gelten Alterungsprozesse, oxidativer Stress, exogene und / oder endogene Toxine, genetische Faktoren, Apoptose (Zelluntergang) und Störungen in der Protein-Aggregation (u.a. Gerlach, Reichmann & Rieder, 2003). Durch den Untergang der Dopamin-erzeugenden nigro-striatalen Neuronen kommt es zu einem deutlichen Dopaminmangel im Striatum (beim IPS vornehmlich im Putamen und weniger im Ncl. caudatus (u.a. Birkmayer & Riederer, 1975)) und damit zu einem Verlust der cortikostriatalen Balance. Dies hat zur Folge, dass die Aktivität in der indirekten Schleife zunimmt, und zwar mehr als sie in der direkten abnimmt (Chesselet & Delfs, 1996). Der genaue Pathomechanismus ist nach wie vor nicht vollend verstanden. Bekannt könnte aber wie folgt aussehen. Durch Dopaminmangel kommt es in Teilen der Basalganglien, dem Striatum und dem STN, zu einer Hyperaktivität und zu einer Inhibierung im GPi (Obeso et al., 2008). Über Rückkoppelungen und sowohl hemmende als auch erregende Wirkungen kommt es schlussendlich in der „Ausgangsstation“ GPi zur Stimulation hemmender Neuronen, die die Hemmung thalamischer Kerne verstärken. Das für den Parkinson typischen Symptom der Akinese ist die Folge.

Bis heute ist noch nicht geklärt was die kontinuierliche THS des STN bei IPS bewirkt. In neueren Studien ergeben sich Hinweise, dass THS nicht nur ein einfaches Verändern von erregenden und hemmenden Neuronen bedeutet (Lozano & Eltahawy, 2004), sondern vielmehr komplexe Veränderungen innerhalb der gesamten Basalganglien induziert und zu einer Reorganisation dieser führen kann (Shi et al., 2006).

1.2.4 Medikamentöse Therapie des IPS

Als wirksamstes Mittel um Parkinsonsymptome zu unterdrücken gilt nach wie vor die Vorstufe von Dopamin, das L-Dopa. Bis heute gibt es kein Präparat, das an die

Wirkungspotenz von L-Dopa heranreicht. Da die Parkinsonkrankheit allerdings eine langjährige, meist über mehrere Jahrzehnte schleichend zunehmende Erkrankung ist und zur Unterdrückung der Symptome eine steigende Dosis an L-Dopa benötigt wird, kommt es im Verlauf zu den oben bereits angeführten typischen Nebenwirkungen mit wechselnden „on“- und „off“-Phasen. Um diese herauszuzögern wird vornehmlich bei jüngeren Patienten am Beginn der Erkrankung versucht auf die Gabe von L-Dopa zu verzichten oder deren Dosis so gering wie möglich zu halten. An Stelle dessen werden Dopamin Agonisten eingesetzt (z.B. Piribedil, Pramipexol, Ropinirol und Rotigotin) bzw. Dopamin abbauende Enzyme gehemmt, sogenannte Monoaminoxidase Typ B (MAO-B)-Hemmer oder Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer. Eine Alternative zu L-Dopa stellt die Gabe des Glutamat Antagonisten Amantadin-Sulfat dar. Hierbei handelt es sich um ein Präparat, das die Wirkung von Glutamat herabsetzt und damit das Ungleichgewicht zwischen Dopamin ↓ und Glutamat ↑, wie es bei Parkinsonpatienten vorkommt, wieder in Richtung Dopamin verschiebt. Eine Vielzahl von Präparatkombinationen ist möglich und ist häufig sehr abhängig vom behandelnden Arzt.

1.3 Durchführung der tiefen Hirnstimulation

Entschließt sich der Patient nach ausführlicher Risiko-Nutzen Aufklärung und unter Berücksichtigung seiner familiären, sozialen und beruflichen Situation für eine THS erfolgt der Eingriff während eines stationären Aufenthaltes. Dabei kann der Ablauf des Eingriffs von Zentrum zu Zentrum variieren, was zeigt, dass es unterschiedliche Herangehensweisen und Durchführungsmethoden bei der THS gibt. Die Unterschiede werden auch von den technischen Hilfsmitteln (Software, stereotaktisches Rahmensystem etc.) vorgegeben.

Prinzipiell benötigt man zur Implantation der Hirnelektroden präoperativ ein MRT des Hirns, welches die Zielstrukturen, hier die BG in seiner bestmöglichen Qualität zur Darstellung bringt. Im folgenden Schritt wird eine 2. Aufnahme des Kopfes (meist ein CCT) mit angebrachtem stereotaktischen Rahmensystem durchgeführt. Der Rahmen stellt das Bezugssystem dar, welches die Lage des Kopfes im Raum definiert. Durch Fusion der beiden Bildgebungen über eine Software erreicht man, dass das hochauflösende MRT in Bezug steht zum Koordinatensystem des Rahmens. Nun lassen sich die Koordinaten des Zielpunktes unter Zuhilfenahme der Software berechnen und nach Anlage der stereotaktischen Einheit am Zielgerät einstellen. Über ein Bohrloch werden nun die Mikroelektroden eingebracht und meistens unter kontinuierlicher neurophysiologischer Ableitung vorgeschoben, bis sie den errechneten Zielpunkt erreicht haben. Hiernach beginnt bei wachen Patienten das neurologische Testen unter Stimulation. Es ist möglich, abhängig vom System auch mehrere Elektroden gleichzeitig zu platzieren und jede einzeln von extern anzusteuern (siehe 2.6). Am Ende wird diejenige als permanente Elektrode gewählt, die die besten klinischen Verbesserungen während der klinischen Testung zeigt und am wenigsten Nebenwirkungen hervorruft. Hier ist vornehmlich die Frage nach gleichzeitiger ungewünschter Stimulation umgebender Strukturen, im Besonderen der Capsula interna gemeint. Nach Elektrodenimplantation wird die Stimulationseinheit meist infraclavikulär oder am Abdomen subcutan implantiert und mit der Elektrode verbunden. Der Stimulator kann von extern durch die Haut angesteuert und die Parameter können somit beliebig verändert werden.

1.3.1 Tiefe Hirnstimulation - wach vs. Vollnarkose : Theoretische Überlegungen

Nach Möglichkeit werden funktionelle, stereotaktische Eingriffe (läsionelle Eingriffe und Elektrodenimplantationen) im Wachzustand durchgeführt. Nur so, so wird argumentiert, lassen sich die Entscheidungsrelevanten Rückmeldungen durch den Patienten erfahren und der damit beste Implantationsort finden. Generell sollte bedacht werden, dass der vermeintlich *optimale* Zielpunkt häufig *nur* der bestmögliche Zielpunkt ist, da die Variationsmöglichkeiten limitiert sind. Der Zielpunkt wird auch vom Instrumentarium vorgegeben und lässt sich nicht stufenlos verändern. In der Regel implantiert man schließlich die Elektrode an dem Zielpunkt, der dem *optimalen* Zielpunkt am nächsten kommt (Abbildung 5).

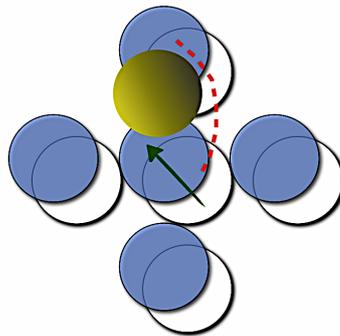


Abbildung 5 Der hypothetische *optimale* Zielpunkt schematisch gelb dargestellt. Auch bei Verwendung des „Ben Gun“ Systems (Multielektrodensystem, s. u.) wird dieser Punkt nur ausnahmsweise voll getroffen. Bei der Zielpunktplanung wird eine Annäherung unter Zuhilfenahme von Erfahrungswerten und der Bildgebung versucht (grüner Pfeil: Verschiebung des Zielpunkts nach anterior und lateral). Auch nach einer solchen Anpassung würde keiner der Trajekte den optimalen Bereich vollständig abdecken. Das anteriore Trajekt liegt etwas günstiger, wenngleich sowohl das zentrale als auch das anteriore Trajekt den Zielbereich zumindest teilweise treffen. Wahrscheinlich sind beide Trajekte *implantationswürdig* und möglicherweise konnte die etwas günstigere Position des anterioren Trajekts mit den intraoperativen Testungen gar nicht herausgearbeitet werden.

Die Frage nach den Ergebnissen unter Vollnarkose operierten Patienten hat sich nicht zuletzt deshalb ergeben, weil es Patienten gibt, die aus unterschiedlichen Gründen einen Eingriff in wachem Zustand nicht zustimmen wollen, oder aufgrund der Grunderkrankung die nötige intraoperative Kooperation nicht leisten können.

Darüber hinaus werden die vermeintlichen Vorteile einer Wachoperation durch verschiedene Aspekte relativiert.

Denn:

- a. Die Ableitung und Aufzeichnung spontaner Nervenzellaktivität ist auch unter Vollnarkose durchführbar (siehe weiter unten).
- b. Die intraoperative neurologische Untersuchung, vornehmlich des Rigors, ist sehr vom durchführenden Untersucher abhängig und damit subjektiv.
- c. Die Intensität des Rigors ist intraoperativ starken Veränderungen unterworfen, teilweise aufgrund von Mikroläsionen durch das Setzen der Elektroden, aber wohl auch durch nach wie vor nicht verstandene Übertragungseffekte, was das Vergleichen der einzelnen Trajekte deutlich erschweren kann.
- d. Einige Patienten zeigen intraoperativ ein nur geringes Ausmaß an Rigor, was eine verlässliche intraoperative Testung in diesen Fällen erschweren kann.
- e. Zwei unterschiedliche Trajekte können gleich gute Ergebnisse zeigen.
- f. Nebenwirkungen, wie Kapsula interna Effekte mit Reizung corticospinaler Bahnen lassen sich auch unter Vollnarkose feststellen.
- g. Die Testung der Sprache während des Eingriffs ist ebenfalls nur subjektiv beurteilbar und wiederum beeinflusst durch:
 - i. die Intensität des intraoperativen OFF- Zustandes,
 - ii. die wechselnde Vigilanz,
 - iii. andere Einflüsse wie trockener Mund, situationsbedingte Überforderung etc..
- h. Insgesamt ist anzumerken, dass die intraoperative Untersuchung der Artikulation nur sehr begrenzt und nicht alltagsrelevant erfolgen kann, bzw. postoperative Verschlechterungen in der Regel erst mit Latenz auftreten und intraoperativ nicht untersuchbar sind.
- i. Der Effekt der THS auf wichtige Symptome der Parkinson Erkrankung wie Akinese und das Gangbild lassen sich intraoperativ ohnehin nicht testen.
- j. Insgesamt ist die Kooperation der Patienten in der OFF-Medikations-Phase von vornherein limitiert.

Andererseits wurde bereits in mehreren Publikationen die erfolgreiche Durchführbarkeit der STN Stimulation in Vollnarkose beschrieben (u.a. Chen et al., 2011; Harries et al., 2011; Nakajima et al., 2011; Sutcliffe et al., 2011; Starr et al., 2009; Lefaucheur et al., 2008; Patel et al., 2007; Yamada et al., 2007; Hertel et al., 2006; Maltete et al., 2004).

1.4 Mikroelektrodenableitung als intraoperatives Neuromonitoring

Die intraoperative elektrophysiologische Mikroelektrodenableitung ist heutzutage in den meisten operativen Einrichtungen fester Bestandteil der THS Operation. Allerdings wird nach wie vor der tatsächliche Nutzen teilweise heftig diskutiert (Lyons et al., 2011). Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2004 ergab keinen eindeutigen Einfluss der Elektrophysiologie auf die Ergebnisse (Boucai et al., 2004).

Auch die Herangehensweise in der intraoperativen klinischen Testung kann abhängig vom Zentrum sehr unterschiedlich sein. Insbesondere die Frage, ob solche Untersuchungen auf mehreren Trajekten über Mikroelektroden erfolgen sollen oder ob Testungen mit der permanenten Elektrode ausreichend sind. Es scheint allerdings so, dass die Schwelle von best möglicher Wirkung gegenüber minimaler Nebenwirkung das primäre Kriterium für den Implantationsort zu sein scheint (Gross et al., 2006).

In Vollnarkose kann verständlicherweise die intraoperative klinische neurologische Testung von Zielsymptomen nicht erfolgen. In diesem Fall ist das Auffinden der Zielstruktur und die Abgrenzung zu den sie umgebenden Strukturen durch Ableitung über Mikroelektroden, neben einer sorgfältigen präoperativen Planung des Zielpunktes für eine erfolgreiche Implantation entscheidend.

1.4.1 Einfluss der Narkose auf die Einzelzellantwort

Es ist bekannt, dass das Narkotikum Propofol die Ausschüttung von Gamma-Aminobuttersäure (GABA) als Neurotransmitter erhöht (Irfune et al., 2003; Marik et al., 2004; Nelson et al., 2002), was eine Hyperpolarisation in den Zellen der Basalganglien zur Folge hat.

1.4.1.1 Thalamus

Wie in Abbildung 6 zu sehen führt die Zugabe von Propofol an thalamischen Zellen zu einer Hyperpolarisation des Membranpotentials (Ying et al., 2005).

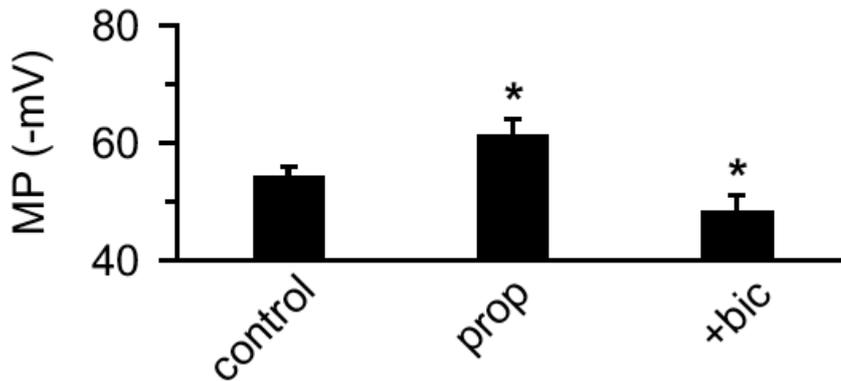


Abbildung 6: Einfluss von Propofol (prop) auf thalamische Zellen. Propofol hyperpolarisiert das Membranpotential (MP) der Zelle, was durch die Zugabe von Bicucullin (+bic) wieder rückgängig gemacht werden kann (Ying et al., 2005).

Diese Hyperpolarisation führt zu einer deutlichen Veränderung in der abgeleiteten Entladungsfrequenz und im Entladungsmuster von thalamischen Zellen (siehe Abbildung 7, McCormick & Pape, 1990).

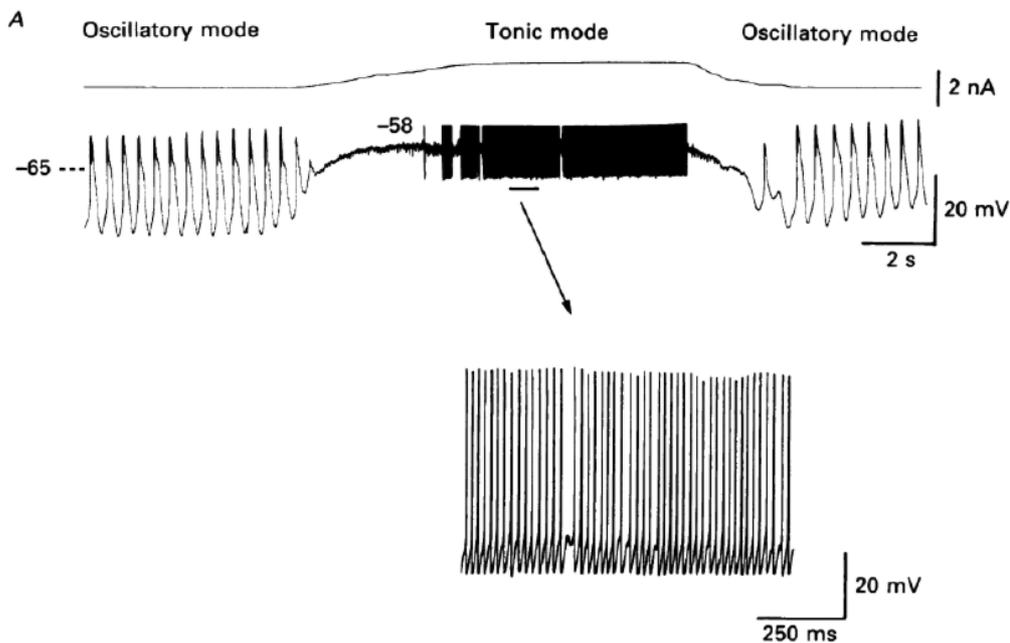


Abbildung 7: A Das rhythmische Entladungsmuster einer thalamischen Zelle einer Katze von 2 Hz. Depolarisation der Zelle auf -58 mV durch Substratinjektion stoppte die rhythmische Aktivität und führte zum Beginn von tonischen oder einzelnen Aktionspotentialen, s. g. „single spike responses“. Das Beenden der Depolarisation ließ die Zelle wieder zu ihrer ursprünglichen rhythmischen Zellantwort zurückkehren. B Vergrößerte Ansicht der Einzelzacken Aktivität (McCormick & Pape, 1990).

1.4.1.2 Nucleus subthalamicus

Wie für thalamische Zellen beschrieben, führt auch bei Zellen des STN eine Hyperpolarisation, wie sie durch Propofol hervorgerufen wird, zu einer Veränderung des Entladungsmusters der Einzelzelle (Abbildung 8; Breurrier et al., 1999)

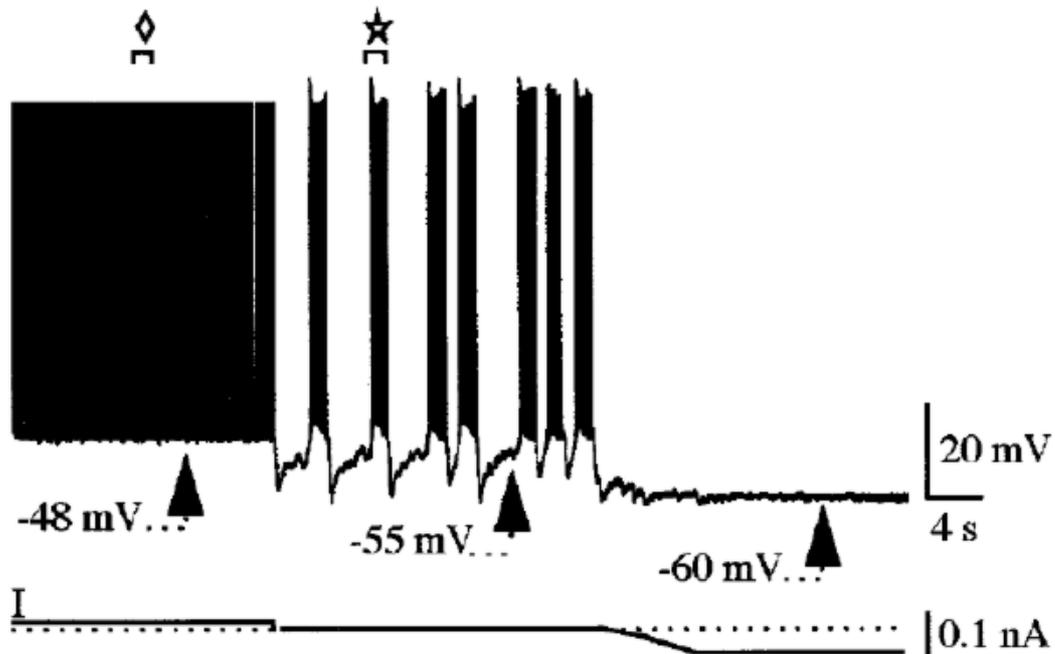


Abbildung 8: Veränderung des Entladungsmusters einer hyperpolarisierten STN Zelle. Eine Hyperpolarisation führt die Zelle von dem Einzel-spike Mode (links oben) hin zu einem reinen „burst-mode“ (Mitte). Eine weitere Steigerung der Hyperpolarisation führt schlussendlich zum Verstummen der Zelle (rechts) (Breurrier et al., 1999).

1.4.1.3 Substantia nigra pars reticularis

Auch die Zellen der Substantia nigra pars reticularis verändern durch die Gabe von Propofol ihre Entladungsmuster. Bereits 1991 konnten Peduto et. al zeigen, dass in vivo die Propofolapplikation auf Zellen der Substantia nigra pars reticularis von Ratten eine typische Inhibierung hervorruft (Abbildung 9).

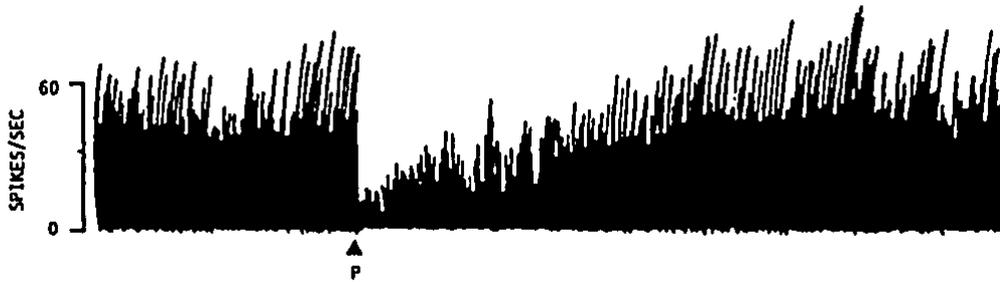


Abbildung 9: Typischer Inhibierungseffekt von Propofol (5mg/kg) auf Zellen der Substantia nigra pars reticularis von Ratten (Peduto et al., 1991).

Die kontinuierliche Gabe von Propofol (5mg/kg/min) führt zu einer persistierenden Unterdrückung der Aktivität der Zelle, die anhält solange das Anästhetikum verabreicht wurde. Wenige Minuten nach Beendigung kam es zu einer Wiederaufnahme der Zellaktivität (Abbildung 9).

Auch in der Substantia nigra pars reticularis (SNr) führt eine Hyperpolarisation (in diesem Fall durch Anlegen einer Spannung) zu einer Veränderung des Entladungsmusters (Abbildung 10 aus Atherton & Bevan, 2005)

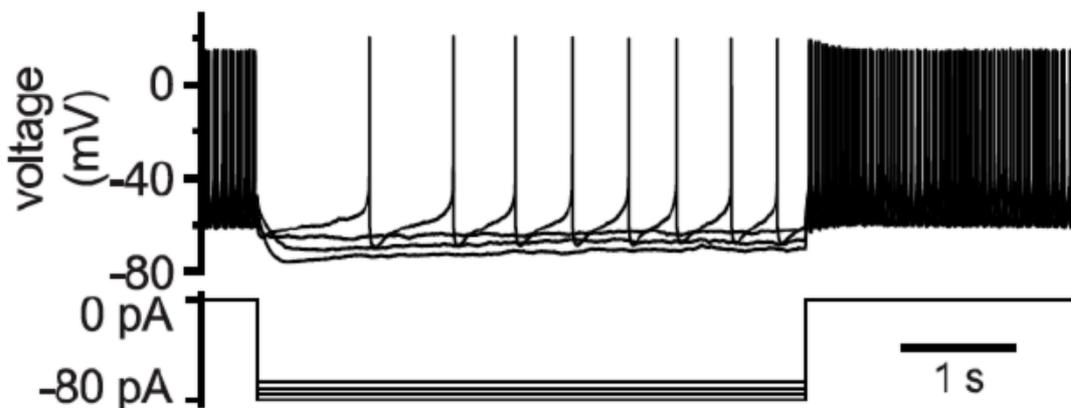


Abbildung 10: In vitro führt eine Hyperpolarisation durch Anlegen einer Spannung zu einer deutlichen Entladungsverzögerung an den Schrittmacherzellen der Substantia nigra pars reticularis (aus Atherton & Bevan, 2005).

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es somit auch die Möglichkeiten der intraoperativen elektrophysiologischen Ableitung zur genauen Abgrenzung des STN aufzuführen, bzw. den Unterschied zu den in wachem bzw. leicht sediertem Zustand operierten Patienten aufzuzeigen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientengruppe

Von Juli 2005 bis August 2009 führte die Klinik für Neurochirurgie an der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf an 11 Patienten mit fortgeschrittenem idiopathischem Parkinson Syndrom (IPS) die Hirnstimulation des Ncl. subthalamicus unter Vollnarkose mit intraoperativer elektrophysiologischer Ableitung durch. In dem gleichen Zeitraum wurden weitere 85 Patienten in wachem Zustand der gleichen Prozedur unterzogen. Die demographischen Daten der 11 in Narkose operierten Patienten sind in Tabelle 2 dargestellt.

Patienten Nr.	Geschlecht	Alter	Erkrankungsdauer*	Hoehn & Yahr
1	w	70	30	4
2	w	52	29	4
3	w	71	11	4
4	m	61	15	3
5	m	65	15	3
6	m	71	20	3
7	m	53	4	3
8	w	69	13	4
9	m	58	15	4
10	m	69	20	3
11	m	62	10	2

Tabelle 2: Demographische Daten der Patienten, die in wachem Zustand operiert wurden.

* Zeit in Jahren von Erstdiagnose bis THS

Die geschlechtliche Verteilung war 4 (35%) weibliche und 7 (65%) männliche Patienten. Das durchschnittliche Alter betrug 63,7 Jahre. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer kann mit 16,5 Jahren angegeben werden (Tabelle 3).

	männlich	weiblich	gesamt
Geschlecht	65%	35%	100%
Ø Alter in Jahren	62,7	65,5	63,7
Ø Erkrankungsdauer in Jahren bis THS	14,1	20,8	16,5

Tabelle 3: Verteilung von Alter und Erkrankungsdauer abhängig vom Geschlecht.

Die Einteilung der Parkinsonkrankheit anhand ihrer Symptome und den damit verbundenen Einschränkungen wird häufig durch die 1967 erstmalig veröffentlichte und im Verlauf modifizierte Hoehn & Yahr Skala eingeteilt (Hoehn & Yahr, 1967, Tabelle 5).

Stadien	Symptome
Stadium 1	unilaterale Beteiligung
Stadium 1,5	unilaterale Erkrankung und axiale Beteiligung
Stadium 2	bilaterale Beteiligung ohne Störung des Gleichgewichts
Stadium 2,5	leichte bilaterale Beteiligung mit Ausgleich im Zugtest
Stadium 3	leichte bis mäßige bilaterale Beteiligung mit leichter Haltungsinstabilität; körperlich unabhängig
Stadium 4	starke Einschränkungen, Stehen und Gehen noch ohne Hilfe möglich
Stadium 5	auf Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig

Tabelle 4: Modifizierte Skala nach Hoehn & Yahr.

Die Verteilung auf die einzelnen Stadien nach Hoehn & Yahr der hier vorgestellten Patienten ist in der nachstehenden Abbildung aufgezeigt (Abbildung 11).

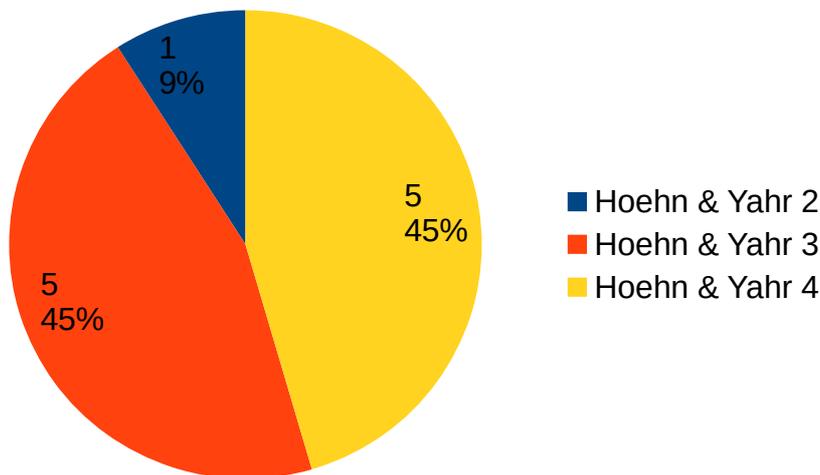


Abbildung 11: Verteilung der Einteilung nach Hoehn & Yahr der 11 untersuchten Patienten.

Patient Nr. 10 erhielt 12 Jahren vor dem aktuellen Eingriff eine unilaterale Stimulationselektrode in den rechten STN weshalb nur die neu implantierte linke Elektrode in dieser Untersuchung berücksichtigt worden ist.

2.2 Prä- und postoperative Diagnostik sowie Parameteraufnahme

Zur Beurteilung der klinischen Ergebnisse und des weiteren Verlaufs nach THS bei IPS wurden folgende diagnostische Verfahren und klinische Bewertungsskalen herangezogen:

- der präoperativ erhobene L-Dopa Test
- „Unified Parkinson`s Disease Rating Scale“ Teil III (UPDRS-III) prä- und postoperativ
- „Mattis Dementia Rating Scale“ präoperativ

Das Ansprechen auf die THS wurde ferner durch die postoperative Medikamentenreduktion anhand der „Levodopa Equivalent Daily Dose“ (LEDD) beurteilt. Die Einstellung der Stimulationsparameter erfolgte in genau der gleichen Weise wie bei im Wachzustand operierten Patienten, d.h. unter Durchführung postoperativer Testungen zur

Ermittlung der wirksamsten Kontakte. Zusätzlich kam es zu Anpassungen der Stimulationsparameter in der Phase der Medikamentenreduktion. Die in dieser Arbeit präsentierten Parameter geben hingegen die langfristige Einstellung wieder. In dieser Phase werden nur noch sehr selten (und wenn meist nur geringe) Anpassungen vorgenommen.

2.2.1 Der L-Dopa Test

Der L-Dopa Test wird oft schon zur Diagnostik des IPS herangezogen, da diese Patienten am Beginn der Erkrankung gut auf L-Dopa ansprechen und es damit nach Einnahme einer bestimmten Menge des Präparates zu einer deutlichen Besserung der Symptome kommt. Vor einer geplanten THS spricht eine gute motorische Verbesserung nach L-Dopa Gabe für ein gutes Ansprechen auf die THS. Dabei sollte eine Verbesserung im UPDRS-III von mindestens 30% erreicht werden (Lopiano et al., 2002). Dies gilt sowohl für die Erstdiagnose eines IPS als auch für die präoperative Diagnostik bei einer geplanten THS. Neuere Untersuchungen zeigen allerdings, dass auch Patienten, die eine geringere Verbesserung im L-Dopa Test zeigten gut von der THS profitieren (Morishita et al., 2011). Ein Grund dafür mag sein, dass die Patienten für ein korrektes Ergebnis einen maximal schlechten klinischen OFF-Zustand (ohne Medikation) erreichen müssten (sog. „worst off“), dies jedoch aus medizinischen oder praktischen Gründen (z. B. Restwirkung von medikamentösen Agonisten) oft nicht erreicht bzw. erzwungen werden kann. Präoperativ wird also der Patient vor und nach Einnahme einer etwa zweifachen Morgendosis L-Dopa (häufig zwischen 100 und 200 mg) klinisch untersucht. Erhoben wird jeweils die UPDRS-III Skala, mit der die motorischen Symptome beurteilt werden. Abhängig vom Ergebnis wird die Eignung für eine THS eingeschätzt.

2.2.2 „Unified Parkinson`s Disease Rating Scale“ Teil III

Die UPDRS wurde in den 80-er Jahren entwickelt (Fahn & Elton, 1987) und gilt seither als der Standardtest zur Erfassung von klinischen, und sozialen Veränderungen beim IPS (u.a. Ramaker et al., 2002). Aufgrund von Kritik erfolgte 2007 durch die „Movement Disorder Society“ eine Revision der UPDRS, die erstmals 2008 als MDS-UPDRS veröffentlicht wurde (Goetz et al., 2007; Goetz et al., 2008).

Der MDS-UPDRS beinhaltet vier Teile:

- I. nicht-motorische Einschränkungen im Leben
- II. motorische Einschränkungen im alltäglichen Leben
- III. motorische Untersuchung
- IV. motorische Komplikationen wie Bewegungs-Fluktuation und Dyskinesien.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde nur der 3. Teil standardmäßig prä- und postoperativ aufgenommen und ausgewertet. Die hier maximal zu erreichende Punktezahl beträgt 56, wobei eine hohe Punktezahl ein schlechteres klinisches Zustandsbild bedeuten. Der Test ist im Anhang dargestellt.

2.2.3 „Mattis Dementia Rating Scale“

Als eines der Ausschlusskriterien für eine geplante THS gilt eine beginnende Demenz. Da an IPS erkrankte Patienten ein 4-6 Mal höheres Risiko haben zusätzlich im Verlauf eine Demenz zu entwickeln (Llebaria et al., 2008), gilt es als obligat, eine solche präoperativ bei geplanter THS auszuschließen. Die bei IPS vornehmlich durch frontale, subcortikale Beeinträchtigungen gekennzeichnete Demenz wird valide durch die „Mattis Demetia Rating Scale“ (MDRS) abgebildet (Mattis, 1976; Schmidt et al., 1994; Llebaria et al., 2008). Der in den 70-er Jahren entwickelte und mittlerweile mehrfach überarbeitete Test besteht aus 5 Subskalen:

- I. Aufmerksamkeit, z. B. eine Zahlenfolge wiederholen
- II. Aufgaben bewältigen, Aufnehmen und Durchführen einer Aufgabe
- III. konstruktive Praxis, geometrische Figuren nachzuzeichnen
- IV. Konzeptualisierung, visuell und verbal Gemeinsamkeiten und Unterschiede erkenne
- V. Gedächtnis, Erinnerungsvermögen, Erkennen.

Die Dauer der Testdurchführung ist mit 20-30 Minuten angegeben, variiert aber abhängig vom Patienten. Der maximal zu erreichende Wert beträgt 144 Punkte. Als Schwellenwert wird in der Literatur 123 als gutes Maß angegeben ab dem ein Patient als kognitiv uneingeschränkt betrachtet werden kann (Llebaria et al., 2008). Travis, Turner & Hinson (2012) zeigten allerdings kürzlich, dass dieser Schwellenwert besonders bei Patienten mit höherer Bildung kritisch zu betrachten ist. Am UKE wird ein Wert von >130 vorausgesetzt.

2.2.4 „Levodopa Equivalent Daily Dose“ - LEDD

Nach wie vor gilt Levodopa (L-Dopa) als das wirksamste Antiparkinson-Medikament, da es die Symptome am besten vermindern kann. Die im Verlauf der progredienten Erkrankung notwendige steigende L-Dopa Dosis ist allerdings vergesellschaftet mit zunehmenden Nebenwirkungen, die vornehmlich die Motorik in Form von Dyskinesien negativ beeinflussen (Fahn et al., 2004). Aus diesem Grund wird in der modernen medikamentösen Parkinsontherapie versucht, die L-Dopa Dosis so gering wie möglich zu halten. Alternativ hierzu werden heutzutage, vor allem bei jüngeren Patienten initial Monotherapien mit Dopaminagonisten (DA) oder Monooxidase B (MAOB) Hemmer angeboten, oder adjuvante Kombinationstherapien z. B. durch Kombination einer niedrigen L-Dopa Dosis mit einem DA, MAOB Hemmer oder einer Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Hemmer (siehe auch Kapitel 1.2.4). Zur Vergleichbarkeit unterschiedlicher Therapien wurden von verschiedenen Autoren Faktoren vorgeschlagen, um die Dosis eines dopaminergen Medikaments in eine äquivalente L-Dopadosis umzurechnen. Durch das Addieren der einzelnen Werte erhält man am Ende die sogenannte „Levodopa-Equivalent-Daily-Dose“. Unsere hier vorliegenden Kalkulationen bezüglich der LEDD basieren auf den relativ ausführliche Recherchen von Tomlinson et al. (2010).

2.3 Gründe für die Durchführung in Vollnarkose

In den meisten Zentren gilt die Durchführung der THS am wachen Patienten als primäre OP-Strategie, wobei in Einzelfällen davon abgewichen werden kann (u.a. Chen et al., 2011; Harries et al., 2011; Nakajima et al., 2011; Sutcliffe et al., 2011; Starr et al., 2009; Lefaucheur et al., 2008; Patel et al., 2007; Yamada et al., 2007; Hertel et al., 2006; Maltete et al., 2004)..

Von 2005 bis 2009 wurden am UKE aus unterschiedlichen Gründen bei 11 Patienten die Operation in Vollnarkose durchgeführt (Tabelle 5).

Patienten Nr.	Grund für ITN
1	Die Patientin lehnte den Eingriff in lokaler Anästhesie ab, da bereits ein vorheriger Versuch abgebrochen werden musste. Zusätzlich bestand ein gastroösophagealer Reflux, was die Gefahr der Aspiration erhöht.
2	Die Patientin war bettlägerig, klagte über Angstzustände und zeigte mangelnde Kooperationsbereitschaft.
3	Hier lagen neben einer schmerzhaften OFF-Dystonie inklusive Brustschmerzen laryngeale Symptome, Klaustrophobie und Angstzustände vor. Zusätzlich war der Allgemeinzustand der Patientin reduziert.
4	Bei ausgeprägter OFF-Dystonie und einer mangelnden Kooperation musste der Patient reintubiert werden.
5	Der Patient fühlte sich nicht in der Lage den Eingriff in lokaler Betäubung durchführen zu lassen, eine Vollnarkose wurde gewünscht.
6	Respiratorische Probleme, cervikale dystone Symptome und Schwierigkeiten bei der Lagerung, sowie Halluzinationen nach Extubation führten zur Reintubation.
7	Eine psychomotorische Unruhe nach Extubation führte zum Bruch der Befestigungsschrauben mit Verrutschen des stereotaktischen Grundrings. Nach Reintubation, Refixierung des Grundrings und Anfertigung einer erneuten stereotaktischen CT Untersuchung erfolgte die Operation.
8	Auf ausdrücklichen Wunsch der Patientin wurde eine Vollnarkose durchgeführt. Bei nur schwacher Rigorsymptomatik erschienen die intraoperativen Untersuchungsmöglichkeiten ohnehin eingeschränkt.
9	Bei mangelnder Kooperation und Unruhezuständen nach Extubation wurde eine Vollnarkose eingeleitet.
10	Bei Ateminsuffizienz und Abfall der O ₂ -Sättigung nach Extubation erfolgte die Reintubation
11	Die geringe Kooperation nach Extubation, sowie eine durch Remifentanil hervorgerufene Atemdepression führten zur Reintubation.

Tabelle 5 Individuelle Gründe für die Durchführung der THS unter Vollnarkose.

2.4 Anmerkung zur Intubationsnarkose

Ein zentraler Venenkatheter zur Applikation von Medikamenten und Flüssigkeiten sowie ein invasives arterielles Monitoring wurden angelegt. Zur Einleitung der Intubationsnarkose (ITN) erhielten die Patienten 2mg/kgKG Propofol. Die weiterführende Narkose wurde dann mit Propofol mit einer Dosis von 3-9 mg/kg/h plus Remifentanyl 0,05 bis 0,3 µg/kg/min, beides intravenös, durchgeführt. Die Patienten wurden alle mechanisch beatmet bei einem Sauerstoff-Luftgemisch von FiO_2^4 von 0,5. Kritische anästhesiologische Zwischenfälle sind bei den hier vorgestellten 11 Patienten nicht aufgetreten.

2.5 Intraoperatives Vorgehen

Bei allen in diesem Zentrum operierten Patienten wurde zur Anlage des Stereotaxierings und Anfertigung der Planungs-CT eine Allgemeinnarkose eingeleitet. Am Kopf des narkotisierten Patienten wird ein MRT gängiger Zamorano-Dujovny Rahmen der Firma Stryker Leibinger, Freiburg, über mehrere Schrauben am Patientenkopf fixiert. Die Operation findet in einem OP-Saal mit intraoperativer Computertomographie (CT) statt. Eine stereotaktische cranielle CT wird nun unter Zuhilfenahme der Software iPlan (BrainLAB Inc. Mestchester, IL, USA) mit einer bereits präoperativ angefertigten MRT fusioniert. Zur Zielpunktplanung geht man von einem Zielpunkt 2 mm ventral und 1-2 mm posterior zum Midcommissuralen-Punkt (MCP) aus. Dies ist der Punkt, der die Linie von Commissura anterior nach posterior in zwei gleiche Teile unterteilt. Die Lateralität des Zielpunkts (12 mm Ausgangswert) wurde anhand der visuellen Abgrenzung des STN in den T2 Sequenzen der MRT bestimmt. Bei der Planung der Trajekte, die auf den Zielpunkt zuführen, wird sorgfältig darauf geachtet, keine Blutgefäße, Sulci oder den lateralen Ventrikel zu penetrieren. Ist der Eingriff in wachem Zustand geplant, wird der Patient während dieser Planungsphase wieder extubiert. Nach ausreichender lokaler Betäubung wird über ein kleines Bohrloch die Schädelkalotte eröffnet und dann werden für die neurophysiologische Ableitung 5 Mikroelektroden langsam über einen Motor bis an den Zielpunkt vorgeschoben (Ben's Gun Approach, 2.6). Danach beginnt beim Eingriff am wachen Patienten die neurologische Untersuchung von Wirkung und Nebenwirkung unter

4 Der FiO_2 bezeichnet den inspiratorischen Sauerstoffanteil zur Sauerstofffraktion eines (beatmeten) Patienten.

Stimulation. Bei in Vollnarkose operierten Patienten wurden die Mikroelektrodenableitungen in gleicher Weise durchgeführt. Die intraoperativen Teststimulationen erfolgten in der Regel nach weiterer Reduktion der Narkose. Untersucht wurde die Schwelle für sichtbare (meist brachiofaciale) Muskelkontraktionen bzw. diesen vorausgehende EMG Veränderungen. Diese werden hervorgerufen durch Reizung der Pyramidenbahn in der Kapsula interna. Nach Abschluss des neurophysiologischen Mappings des STN und Wahl des besten Implantationsortes wird die endgültige Makroelektrode implantiert, die an der Schädelkalotte fixiert wird. Danach wird bei bilateraler THS die 2. Elektrode unter gleichem Ablauf implantiert. Der Schrittmacher wird entweder in gleicher Sitzung meist links subclavikulär oder am Folgetag subcutan implantiert und an die subcutan verlegten Elektroden angeschlossen.

2.6 Elektrophysiologische Ableitung

Die simultane Mikroelektrodenableitung bei einer Impedanz von 0,3 bis 0,8 M Ω und einer Frequenz von 1000 Hz (FHC Inc., Bowdoinham, ME, USA) wird von bis zu 5 parallelen Elektroden abgeleitet, wobei man sich der Ben's Gun Konfiguration bediente. Hierzu werden 4 Platin-Iridium Elektroden, die im Abstand von jeweils 2 mm konzentrisch um eine zentrale Elektrode angeordnet sind, an den Zielpunkt herangeführt (siehe Abbildung 12).

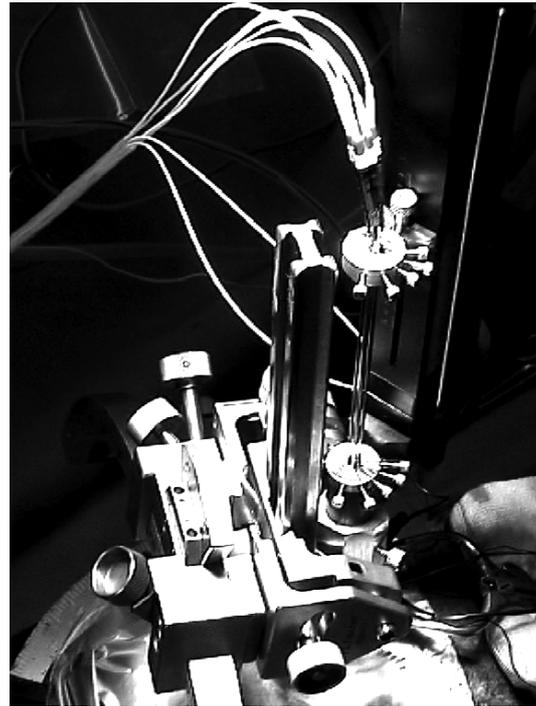
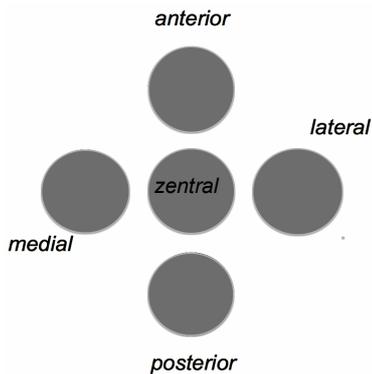


Abbildung 12: Ben's Gun Konfiguration. Hierbei können zur Auffindung des optimalen Zielpunktes 4 kreuzförmig angeordnete Spuren um eine zentral gelegene intraoperativ abgeleitet werden. Die mittige Spur wird „zentral“ genannt, die umgeben wird von der „anterioren“, „lateralen“, „medialen“ und „posterioren“ (links unten).

Zur Aufzeichnung der Zellantworten kam der MicroGuide™ der Firma Alpha Omega GmbH zum Einsatz. Hierbei handelt es sich um einen „State of the Art“ Microelektroden Recorder, der speziell für neurochirurgische intraoperative Messungen entwickelt wurde. Die Signale wurden um den Faktor 20.000 verstärkt, über einen Bandbreitenfilter von 300 bis 60000 Hz gefiltert und mit einer Abtastrate von 24 KHz digitalisiert. Unter Zuhilfenahme einer Spannungsschwellenmethode erfolgte offline eine Spike Erkennung. Durch Hauptkomponentenanalyse der Wellenform wurden die einzelnen Einheiten im Anschluss durch eine manuelle „cluster“ Auswahl in einem 3D Merkmalsraum ("3D feature space") veranschaulicht (Offline-Sorter, Plexon Inc., Dallas TX, USA). Danach folgt eine Pulsfolgen Analyse ("spiketrain analysis") der Aktivität einzelner isolierter Zellen über einen Zeitraum von 30 s oder 1000 Aktionspotentiale hinweg (Neuroexplorer, Nex Technologies, Littleton, Ma, USA). Die genaue Durchführung ist bei Moll et al. (2009) beschrieben. Nach leichter Reduktion der Propofol und Remifentanyl Dosis erfolgte die monopolare Teststimulation mit 60 µsec und 130 Hz über den unisolierten Makrotip der Elektrode, welcher hierbei als Kathode bei einer Impedanz von < 1 kΩ fungiert. Als Anode dient das

Führungsrohr der Mikroelektrode. Als Fokus der Stimulationsreaktion wird die Bewegung vornehmlich der Finger beobachtet, aber auch polygraphische Elektromyografie der beugenden und streckenden Muskulatur von oberer und unterer Extremitäten werden registriert.

Auch mit niedrigen Frequenzen (100 μ sec bei 2 bis 6 Hz) wurde getestet, ob evtl. rhythmischen Kontraktionen hervorgerufen werden können. Diese konnten allerdings nur unregelmäßig beobachtet werden. Implantiert wurde 21 Mal (10 mal bilateral, 1 mal unilateral) das Modell DBS 3389 Elektroden der Firma Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA.

2.6.1 Einzelzelleableitung

Um mögliche Unterschied in den Einzelzellantworten der unterschiedlichen Kerngebiete der Basalganglien genauer zu untersuchen, bzw. mögliche Differenzierungsmerkmale hervorzuheben sollten die intraoperativ akquirierten elektrophysiologischen Daten mit den Daten einer Gruppe Patienten verglichen werden, die in wachem, bzw. nur sediertem Zustand operiert wurden. (Datenakquise und Auswertung Herr Dr. Christian Moll, Institut für Neurophysiologie). Es wurde die Einzelzellaktivität entlang des STN Trajekts im Bereich des

- Thalamus
- des Ncl. subthalamicus und
- der Substantia nigra pars reticularis (SNr)

intraoperativ aufgenommen.

Drei statistische Auswertungsmethoden zur Charakterisierung der Entladungsfrequenz und -form der unterschiedlichen Zellen kamen zum Einsatz:

1. die durchschnittliche Entladungsrate, d. h. die Anzahl der registrierten Aktionspotentiale der Zelle,
2. der Variationskoeffizient der "Interspike" Intervalle (ISI, siehe unten) zur Messung \bar{x} der Gleichmäßigkeit neuronaler Aktivität ($CV = U = \frac{s}{\bar{x}}$, s : Standardabweichung; \bar{x} : Mittelwert) und
3. der sogenannte Entladungs-Index (auch "burst"-Index genannt) als ein Maß für die Gruppenentladungen. „Bursts“ werden als neuronale Informationseinheit

angesehen, da sie eine Periode hoher Aktivität innerhalb einer Phase von Entladungen kennzeichnet. Ein „burst“ ist somit das Auftreten vieler Entladungszacken innerhalb einer kurzen Zeitspanne (Palm, 1981). Der "burst"-Index berechnet sich nach der Formel $\frac{\text{Durchschnitt Interspike Interval (ISI)}}{\text{Modal ISI}}$ (Hutchison et al., 1998; Favre et al., 1999). „Interspike Interval“ (ISI) beschreibt die Länge zwischen zwei aufeinander folgenden Aktionspotentialen einer Zelle.

2.7 Postoperatives Management

Postoperativ erfolgte eine gründliche Teststimulation jedes einzelnen Kontaktes beider Elektroden nach Levodopa Reduktion hinsichtlich ihrer Effekte auf Rigor und die Sprache, aber auch um eventuelle Nebeneffekte durch Stimulation der Kapsula interna und weiterer benachbarter Strukturen festzustellen. Auf diese Weise wird der beste Kontakt für die permanente Stimulation ermittelt. Nach befriedigendem postoperativem stationärem Verlauf wurden alle 11 Patienten in eine in der Therapie für Parkinsonerkrankungen erfahrene Rehaklinik verlegt.

3 Ergebnisse

3.1 Wahl der Implantationstrajekte abhängig von der Narkoseform

Abbildung 13 und Tabelle 6 zeigen die Häufigkeit, mit der bestimmte Trajekte für die Implantation der permanenten Elektrode ausgewählt wurden. Die Anzahl (n) bezeichnet hier die Anzahl der permanent implantierten Elektroden. Da wir bei 11 Patienten 10 mal bi- und einmal unihemisphärisch Elektroden implantierten, konnten 21 Elektroden ausgewertet werden. Diese wurden 105 in wachem Zustand implantierten Elektroden gegenübergestellt. Wenngleich die Zahl der in ITN operierten Patienten gering ist, ist die Wahl des Implantationsortes in beiden Gruppen annähernd gleich. Es zeigt sich somit in beiden Gruppen eine ähnliche Verteilung bezüglich des gewählten Implantationstrajektes.

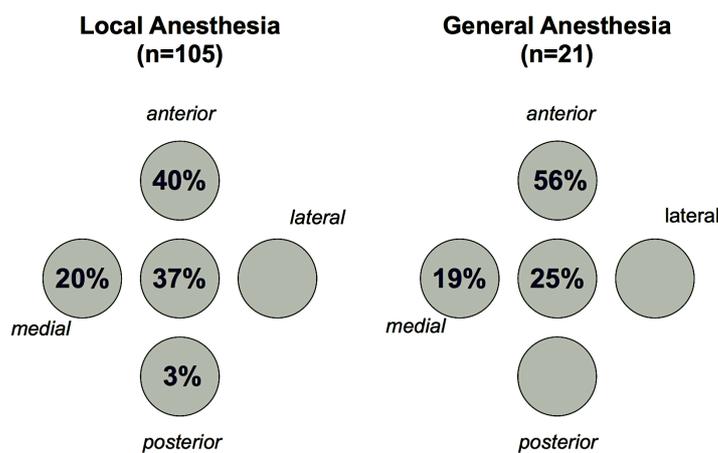


Abbildung 13 Häufigkeit der Implantation der jeweiligen Trajekturen bei wachen Patienten und Patienten unter Vollnarkose.

Implantationsort	wach	Vollnarkose
anterior	n=42, 40%	n=12, 56%
central	n= 39, 37%	n=5, 25%
medial	n=21, 20%	n=4, 19%
lateral	n=0, 0%	n=0, 0%
posterior	n=3, 3%	n=0, 0%

Tabelle 6: Implantationshäufigkeit der beiden operierten Gruppen aufgeteilt in wach und Vollnarkose.

3.2 Elektrophysiologische Identifizierung des STN

Die elektrophysiologische Abgrenzung des Kerngebiets ist bei Elektrodenimplantationen in Vollnarkose mindestens so bedeutsam wie im Wachzustand. Diese Daten sind nicht nur eine wichtige Entscheidungshilfe bei der Wahl des Implantationstrajektes, sondern bilden auch die Grundlage für post hoc Auswertungen am Institut für Neurophysiologie. Die Ergebnisse der Mikroelektrodenableitungen als wesentlicher Bestandteil der Operationen sowie offline Analysen, die charakteristische Veränderungen unter Narkose ergeben haben, sollen zu interpretatorischen Zwecken präsentiert und diskutiert werden (die intraoperativen Daten wurden von Herrn Dr. Christian Moll erhoben und ausgewertet). Bei wachen Patienten zeigt sich während der Mikroelektrodenableitung beim Eintritt in den STN eine deutliche Zunahme der Hintergrundaktivität. Diese typische Steigerung lässt sich bei narkotisierten Patienten (unter der hier eingesetzten Propofol / Remifentanyl Dosierung) nicht erkennen. Nichts desto trotz lässt sich der Eintritt in den STN auch bei narkotisierten Patienten klar an den für ihn typischen mikroelektronischen Einzellzellentladungen identifizieren. Allerdings sind deutliche Unterschiede zu den Ergebnissen in wachem, bzw. schwach sediertem Zustand zu erkennen. Ebenso zeigt sich in Vollnarkose ein klarer Unterschied zu den für thalamische Aktivitäten charakteristischen Entladungsmustern. Beide Muster wiederum stellen sich anders dar als die hochfrequenten tonischen Entladungen wie sie sich in der tiefergelegenen Substantia nigra pars reticularis zeigen (siehe Kapitel 3.2 und 3.4). Unter lokaler Anästhesie sind tonische und irreguläre Aktivitäten aber auch oszillierende Entladungen typisch für das sensomotorische Areal des STN (Abbildung 14 A). Bei den Patienten in Vollnarkose zeigen sich die Entladungen häufig als verhältnismäßig langanhaltende Gruppenentladungen mit mehr als 10 Aktionspotentialen, häufig gefolgt von Phasen absoluter Entladungsruhe (Abbildung 14 B).

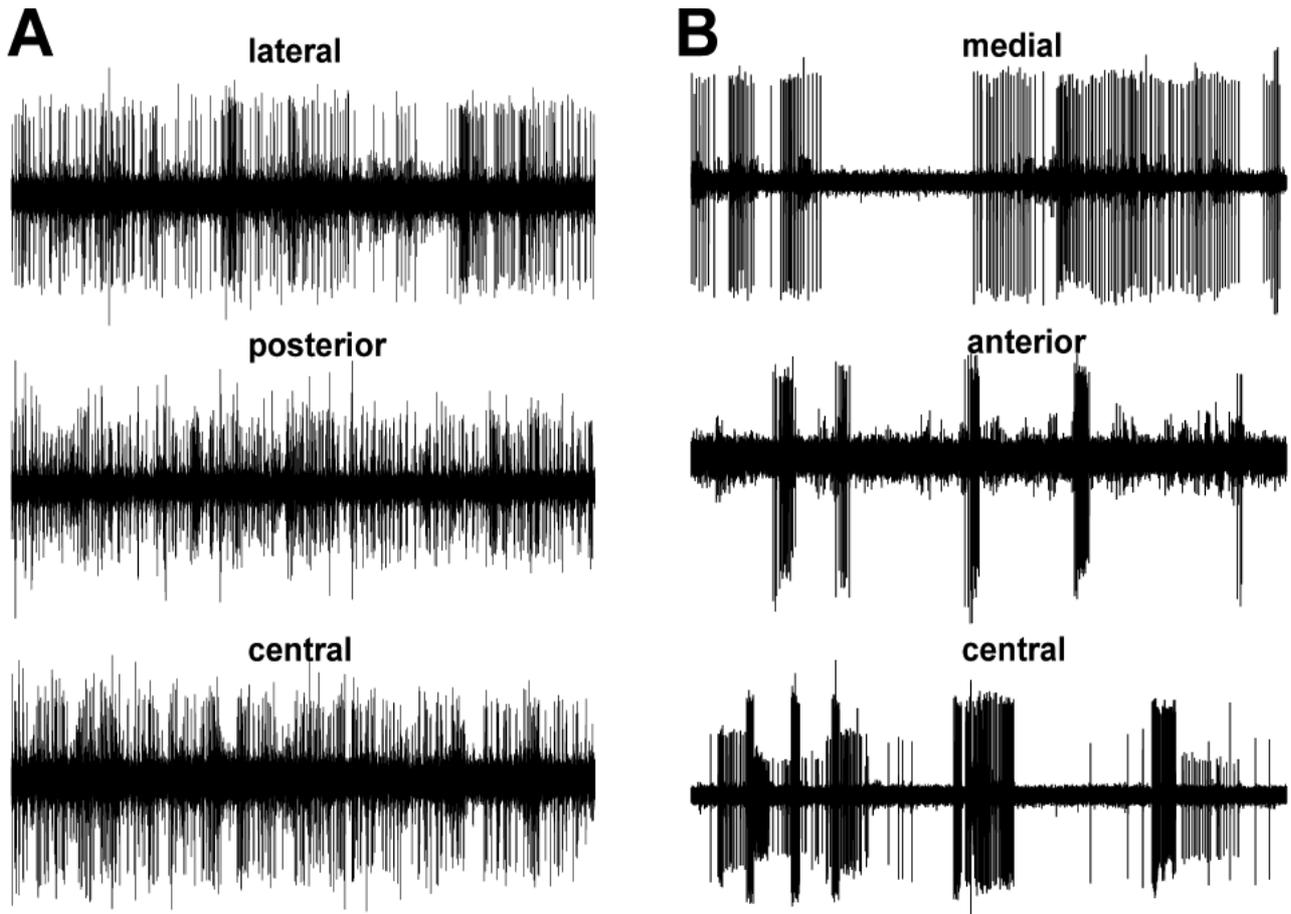


Abbildung 14 Typische Entladungsmuster der Neuronen des Ncl. subthalamicus unter (A) lokaler Betäubung und (B) Vollnarkose. Unter lokaler Anästhesie sind tonische und irreguläre Aktivitäten aber auch oszillierende Entladungen typisch (A). In Vollnarkose zeigen sich die Entladungen häufig als verhältnismäßig langanhaltende Gruppenentladungen mit mehr als 10 Aktionspotentialen, häufig gefolgt von Phasen absoluter Entladungsruhe (B).

Allgemein ist bei Dosissteigerungen von Propofol und Remifentanyl eine Zunahme dieser Ruhephasen aber auch eine grundlegende Abnahme der allgemeinen Zellaktivität festzustellen. Im Gegensatz hierzu konnte bei Propofolreduktion eine kontinuierliche Abnahme dieser ruhigen Phasen beobachtet werden, bis schließlich das von STN Neuronen typische Entladungsmuster mit tonischen unregelmäßigen Entladungen zu beobachten war. Im Einklang mit dem Fehlen von klinischen Symptomen waren Tremorzellen oder Beta-Oszillationen unter Vollnarkose nicht zu beobachten (siehe ausführliche Darstellung der Einzelzellantwort ab Kapitel 3.4).

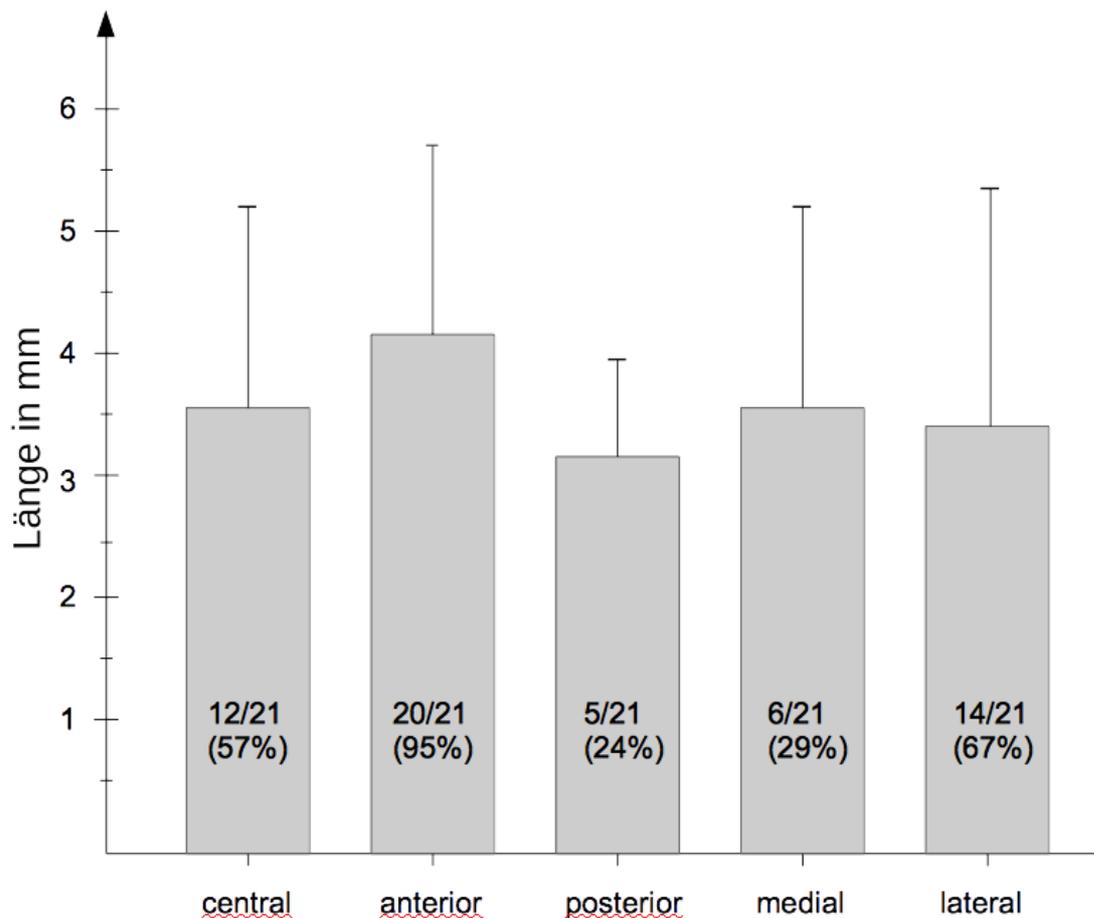


Abbildung 15 Übersicht über die Ableitstrecke mit STN typischer Aktivität abhängig vom Trajekt. Bei 57 von 105 Trajekten (54,2%) wurde der Ncl. subthalamicus anhand seiner charakteristischen Einzelzellantworten identifiziert und konnte in seinen Ausmaßen bestimmt werden. Die durchschnittliche Länge, über die STN Aktivität abgeleitet werden konnte betrug $3,9 \pm 1,6$ mm (\pm SD 1 – 6,5 mm).

Ähnlich wie bei den Patienten, die in lokaler Anästhesie operiert werden, kann die Ausdehnung des individuellen STN neurophysiologisch über die aufgezeichneten STN Neuronen bestimmt werden. In Abbildung 15 sind die durchschnittlichen Längen des STN, die durch Ableitung der neuronalen Aktivität auf verschiedenen Trajekten gemessen worden sind, dargestellt. Die Zahl innerhalb der Säulen gibt die Häufigkeit an, mit der typische STN Aktivität im jeweiligen Trajekt nachgewiesen worden ist (21 Operationen am STN). Zum Beispiel konnte im anterioren Trajekt bei 20 von den 21 STN Operationen (95%) die für den STN typischen Entladungsmuster erkannt werden.

Die Auswahl des Trajekts für die endgültige Elektrodenimplantation soll exemplarisch an einem Patienten verdeutlicht werden. Bei Patient Nr. 1 konnten mit der medialen und

anterioren Mikroelektrode, weniger mit der zentralen, lange Abschnitte von STN Aktivität gemessen werden, was in Übereinstimmung mit einem schmalen 3. Ventrikel von lediglich 3 mm steht. Während der Teststimulation mit der zentralen und der anterioren Mikroelektrode fanden wir eine verhältnismäßig niedrige Stimulationsschwelle für tonische Kontraktionen in den kontralateralen Fingern und der Hand, die auf eine Reizung der Pyramidenbahn in der inneren Kapsel hindeuteten. Dies veranlasste uns die Makroelektrode in beiden Hemisphären im medialen Trakt zu implantieren, um das Risiko für postoperative Nebenwirkungen zu minimieren (Abbildung 16).

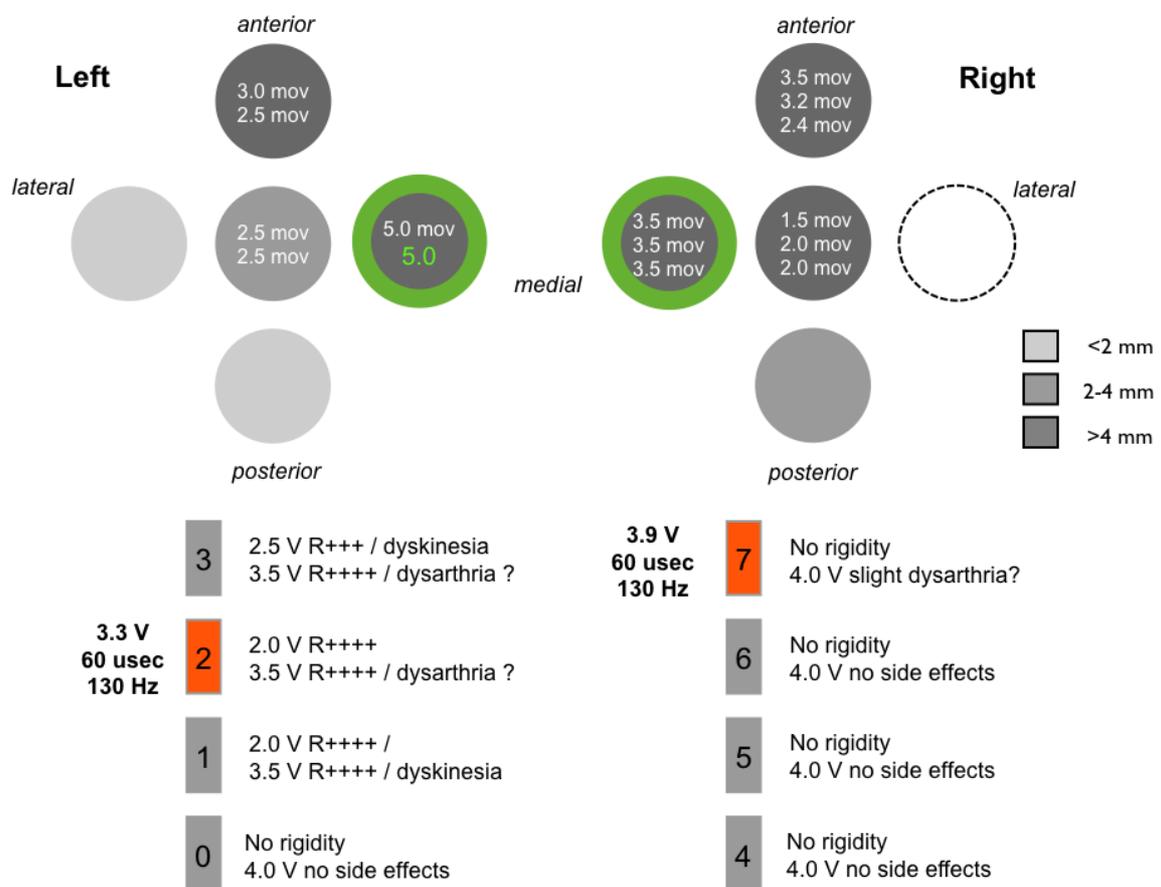


Abbildung 16 Beispiel der Implantationswahl bei Patient Nr. 1. Die obere Reihe stellt die Ergebnisse der elektrophysiologischen Ableitung, sowie der neurologischen Testung dar. Die neurophysiologische Größenausdehnung des Kerns sind durch unterschiedliche Graustufen gekennzeichnet. Die Zahlen innerhalb der Trajekte zeigen den Schwellenwert (mA) an, der zu einer motorischen Reaktion vornehmlich der Hände und Finger geführt hat (mov). Die grüne Zahl zeigt an, dass hier keine motorische Reaktion unter Stimulation mit bis zu 5 mA auslösbar war. Schlussendlich implantierte man hier beiderseits die permanenten Elektroden in den jeweils medialen Trakt (grün eingekreist). Dies passte zu einem schmalen 3. Ventrikel von 3 mm. Der untere Abschnitt der Abbildung gibt die Ergebnisse bei der postoperativen Testung der permanenten Elektrode wieder. Die orange markierten Kontakte zeigen die endgültigen Stimulationskontakte und die für die permanente Stimulation gewählten Parameter.

In unserer Kohorte wurde nur bei diesem Patienten mit sehr schmalen 3. Ventrikel von 3 mm die Makroelektrode im medialen Trakt implantiert. Bei allen weiteren 10 Patienten erfolgte die Implantation im zentralen oder anterioren Trajekt. Auch das laterale Trajekt hatte in 67% der Fälle anhand der elektrophysiologischen Ableitung klar den STN penetriert, wurde jedoch wegen seiner Nähe zur Capsula interna und der daraus resultierenden niedrigen Reizschwelle für kontralaterale tonische, motorische Muskelkontraktionen nicht als Implantationsort gewählt.

3.3 Klinische Ergebnis

Zur Beurteilung des klinischen Effekts bei den hier untersuchten Patienten wurden folgende Parameter erfasst bzw. ausgewertet (siehe auch Abschnitt 2.2):

- der präoperative L-Dopa Test zur Quantifizierung der L-Dopa Responsivität
- die UPDRS-III (Motorik) prä- und postoperativ,
- die „ Mattis Dementia Rating Scale“ (MDRS) präoperativ zur kognitiven Testung und zum Ausschluss einer Demenz,
- die endgültig gewählten Implantationstrajekte und die langfristige Einstellung der Stimulationsparameter,
- das Ausmass der Medikamentenreduktion in Form der „Levodopa Equivalent Daily Dose“ (LEDD) Reduktion.

Keiner der Patienten zeigte in der postoperativen Evaluation der einzelnen Kontakte Zeichen für eine Mitreizung des Tractus corticospinalis unter therapeutischen bis supratherapeutischen Stimulationsstärken (monopolare Stimulation bis mindestens 4,5 V, 60 µsec und 130 Hz). In allen untersuchten Patienten konnten jeweils die Kontakte, die auch während der postoperativen Teststimulationen am wirksamsten waren zur permanenten Stimulation gewählt werden. Die gute Wirksamkeit der Stimulation wurde durch die Verbesserung in der UPDRS-III sowie in der Reduktion der LEDD bestätigt (Tabelle 7).

Bei Patient Nr. 3 schien zur Minimierung vorbestehender dysarthrischer Störungen eine bipolare Stimulation vorteilhaft. In einigen Patienten wurde im weiteren Verlauf über 2 Kontakte monopolar stimuliert. Bei Patient Nr. 7 zeigte sich erst nach Steigerung der Frequenz eine wirksame Unterdrückung des Ruhetremors.

In Tabelle 7 findet sich eine Zusammenfassung der Ergebnisse. Die UPDRS-III wurde präoperativ sowohl in der OFF-Phase als auch nach L-Dopa Gabe von in der Regel der 2-fachen morgendlichen Dosis (L-Dopa Test) durch die Klinik für Neurologie bestimmt. Im Durchschnitt verbesserte sich die UPDRS-III bei den 11 Patienten um 41%. Die als Schwellenwert geforderten 30% Verbesserung wurde nur bei einem Patienten (Nr. 7) nicht erreicht. Hier stellte ein nur wenig L-Dopa responsiver Tremor das Zielsymptom für die Operation dar. Ein ausgeprägter Off-Zustand wurde im Sinne des Patienten deshalb ebenfalls nicht abgewartet.

Das Kollektiv wies kaum kognitive Einschränkungen auf (MDRS > 139; siehe Tabelle 7) und lag weit über dem Schwellenwert im MDRS von 123 bzw. 130 Punkten. Bei Patient 1 wurde der MDRS nicht durchgeführt. Als kognitives Messinstrument wurde hier der Mini-Mental-Status-Test⁵ herangezogen. Bei 27 von maximal 30 zu erreichenden Punkten wurde bei einem Schwellenwert von 25 Punkten noch nicht von einem beginnenden kognitiven Defizit ausgegangen.

Bei der motorische Testung durchschnittlich 2,5 Jahren nach der Operation wurde eine durchschnittliche Verbesserung in der UPDRS-III von 57% erhoben (Tabelle 7). Patient 1 lehnte die Durchführung der UPDRS-III ohne Angaben von Gründen ab.

Die prozentuelle Reduktion der LEDD gegenüber der präoperativen LEDD (Mittelwert von 1300 mg) betrug durchschnittlich 53%. Vier Patienten zeigten eine deutlich geringere Reduktion (< 20%). Nichts desto trotz verbesserte sich die Motorik auch in diesen Fällen, was sich in einer verbesserten UPDRS-III postoperativ ausdrückte (Tabelle 7).

Bei 9 der 11 Patienten wurden die permanent aktivierten Kontakte mit 60 µsec und 130 Hz stimuliert. Ausnahmen stellten Patient Nr. 7 (60 µsec, 150 Hz) und Nr. 10 (90 µsec, 130 Hz) dar.

5 Der Mini-Mental-Status-Test (Folstein, Folstein & McHugh, 1975) wird häufig als Screening-Test bei Demenz eingesetzt. Es handelt sich um ein ökonomisches und valides Testverfahren (Ramlall et al., 2013), das vor allem zur Verlaufskontrolle bei Demenz und M. Alzheimer zum Einsatz kommt.

Pat Nr	UPDRS III OFF	Dopa-Test %	MDRS prä-OP	Trajekt L/R	UPDRS III % Verbesserung	LEDD Reduktion in %	Stim Parameter links Kontak/V	Stim Parameter rechts Kontak/V	f/u
1	58	38	ND***	M / M	ND	37	2+3- / 3.9	6- / 3.3	2,0
2	78	54	140	A / A	77	47	2-3- / 3.3	6-7- / 3.3	6,0
3	46	59	140	C / M	63	80	6-7+ / 3.4	2-1+ / 3.6	1,0
4	37	41	139	A / A	73	65	1-2- / 3.0	5-6- / 2.7	3,5
5	49	41	142	C / C	76	16	2- / 4.1	6- / 3.6	2,0
6	34	44	141	A / A	62	12	1-2- / 3.0	5-6- / 3.0	4,0
7	31	29*	144	A / A	42	55	3- / 3.0	7- / 3.0	3,5
8	26	39	142	A / A	27	76	2- / 1.8	6- / 1.8	0,5
9	21	38	143	C / A	19	69	1-2- / 3.0	9-10- / 3.0	1,0
10	50	32	142	A /--**	64	16	1-2- / 3.0	4-5-6- / 3.5****	2,0
11	23	43	140	C / A	70	12	1-2- / 3.2	5-6- / 3.0	2,0
Ø	41	41	141		57	45			2,5

Tabelle 7 Zusammenfassung der prä- und postoperativen klinischen Daten.

Dopa-Test %, Levodopa-Test, präoperative Verbesserung der UPDRS-III Skala (in Prozent) in der ON-Medikations Phase verglichen mit der OFF-Medikations Phase;

Trajekt L/R, endgültig gewählter Trajekt für die permanente Elektrode (C: central, M: medial, A: anterior);

UPDRS III % Verbesserung, postoperative Verbesserung im Zustand Stimulation ON / Medikation ON verglichen mit den präoperativen UPDRS III OFF Werten;

LEDD Reduktion in %, postoperative Reduktion der „Levodopa Equivalent Daily Dose“;

Stim Parameter, Stimulationsparameter für linke und rechte Elektrode (wo keine Anode angegeben wird wurde eine monopolare Stimulation gewählt; bei einigen Patienten wurde mehr als ein Kontakt als Kathode gewählt; i. d. R. wurden die Kontakte mit 60 µsec und 130 Hz stimuliert, Ausnahmen stellen Patient 7 (60 µsec, 150 Hz) und Patient 10 (90 µsec, 130 Hz) dar;

f/u, follow up in Jahren;

Ø, Durchschnittswerte aller Patienten;

* eine ausgeprägte OFF-Phase wurde nicht abgewartet bei schwerem, bilateralem, wenig Levodopa responsiven Tremor als Zielsymptom für die Operation;

** Implantation einer linksseitigen STN Elektrode zur bilateralen Stimulation nach unilateraler Elektrodenimplantation in den rechten Ncl. subthalamicus vor 12 Jahren;

*** bei Patient 1 wurde die „ Mattis Dementia Rating Scala“ nicht erhoben werden, der Mini-Mental-Status-Test ergab 27 Punkte (von max 30 zu erreichenden Punkten);

**** Stimulationsparameter der bereits vor 12 Jahren implantierten unilateralen Elektrode.

3.3.1 Intra- und postoperative Komplikationen

Intra- und postoperative Komplikationen im Sinne von Blutung / Nachblutung oder Infektionen traten nicht auf. Zwei Patienten waren durch eine vorübergehende postoperative Verwirrtheit auffällig. Ein Patient entwickelte postoperativ eine manische Episode, woraufhin die Stimulationsparameter reduziert wurden und Clozapin eingeschlichen wurde. Ein Patient entwickelte eine postoperative Pneumonie, die antibiotisch behandelt werden musste. Zwei Patienten litten direkt postoperativ an einer Harninkontinenz, was sich im Verlauf besserte.

3.4 Unterschiede der Einzelzellantworten

Um den Unterschied in den Einzelzellantworten der unterschiedlichen Kerngebiete bzw. mögliche Differenzierungsmerkmale herauszuarbeiten wurden die elektrophysiologischen Daten der in Allgemeinnarkose operierten Patienten mit den Daten einer Gruppe verglichen, die in wachem, bzw. nur sediertem Zustand operiert wurden. Die diesem Vergleich zugrundeliegenden Daten wurden von Dr. Christian Moll, Institut für Neurophysiologie, erhoben und aufbereitet.

Hierfür wird die Einzelzellaktivität, die entlang des STN Trajekts im Bereich des

- Thalamus
- des Ncl. subthalamicus und
- der Substantia nigra pars reticularis (SNr)

aufgezeichnet worden ist herangezogen. Insgesamt 591 einzelne Zellantworten wurden berücksichtigt, 229 aus der Gruppe der narkotisierten, 97 der in sediertem und 265 der in wachem Zustand operierten Patienten (Tabelle 8). Die Sedierung erfolgte mittels Remifentanyl 0.025 - 0.1 µg/kg/min. Die Vollnarkose war eine Kombination von Remifentanyl und Propofol (Propofol [5.5 (3-9) mg/kg/hr] + Remifentanyl [0.05 – 0.3 µg/kg/min]). Die im weiteren aufgeführten Ergebnisse beziehen sich immer auf die hier genannte Art der Sedierung bzw. Vollnarkose.

	wach	sediert*	Vollnarkose**
Thalamus (n=177)	n= 53 (19 Pat.)	n= 51 (14 Pat.)	n= 73 (7 Pat.)
STN (n=296)	n= 141 (6 Pat.)	n= 32 (7 Pat.)	n= 123 (7 Pat.)
SNr (n=118)	n= 71 (29 Pat.)	n= 14 (7 Pat.)	n= 33 (7 Pat.)
Summe n= 591	n= 265	n= 97	n= 229

Tabelle 8: Übersicht der zu vergleichenden Gruppen. n steht hier für die Anzahl der Zellantworten, Pat. für Patientenzahl

* Remifentanyl 0.025 - 0.1 µg/kg/min

** Propofol [5.5 (3-9) mg/kg/hr] + Remifentanyl [0.05 – 0.3 µg/kg/min]

3.4.1 Thalamus

In den Patienten ließen sich sowohl unter Vollnarkose als auch in sediertem, bzw. wachem Zustand im Thalamus zwei unterschiedliche Entladungsmuster differenzieren, die als Typ I („single-spike mode“) bzw. Typ II („burst mode“) benannt wurden (Abbildung 17). Hierbei wurde die Differenzierung numerisch definiert, wobei Typ I ein Burst-Index von ≤ 10 und Typ II einen Burst-Index von > 10 aufwies. Diese Entladungsmuster sind Thalamus typisch.

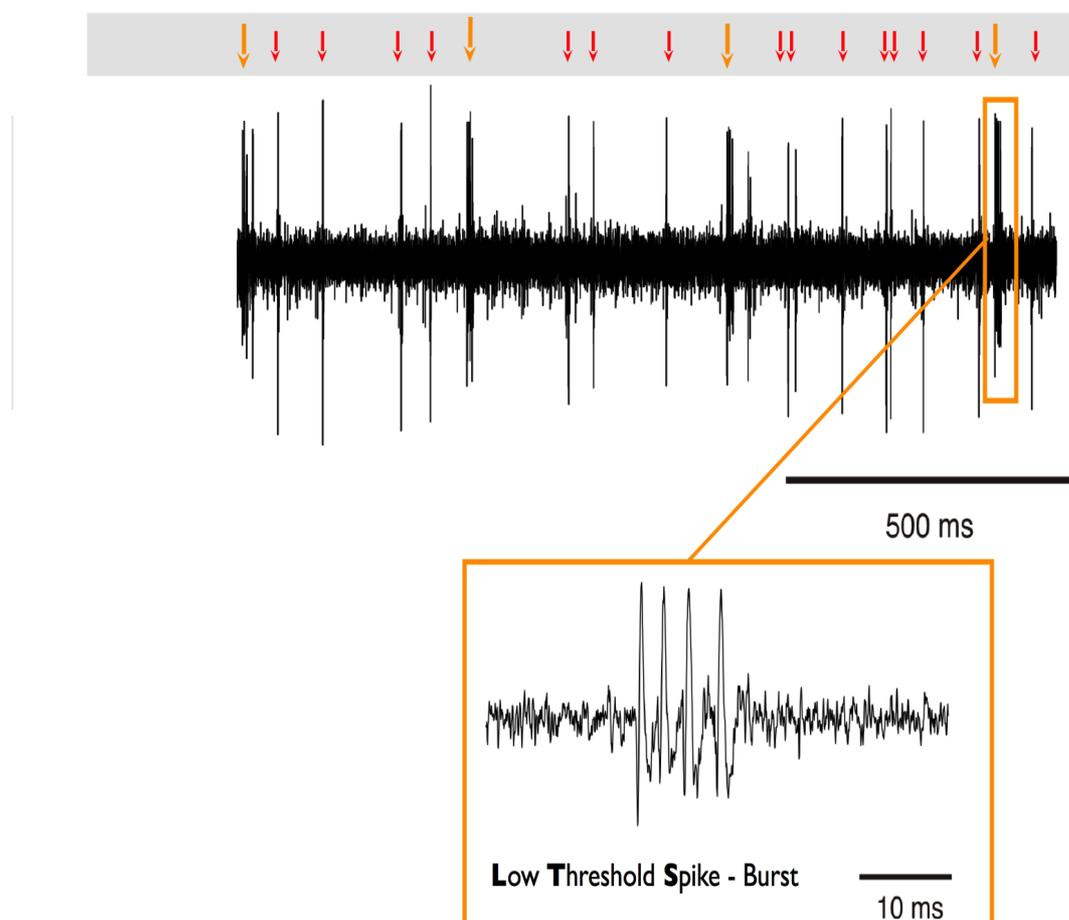


Abbildung 17: Darstellung der zwei unterschiedlichen Entladungsmuster im Thalamus. Typ I (rot) mit einem „burst“-Index von ≤ 10 wurde als „single spike mode“ betitelt. Typ II (gelb) mit einem „burst“-Index > 10 wurde als „burst mode“ bezeichnet. Im Kasten vergrößerte Darstellung des „burst modes“. Die einzelnen hier zur Darstellung kommenden Zellantworten werden auch als „Low Threshold Spike-Burst“ bezeichnet.

Es zeigte sich abhängig von der Narkoseform ein deutlicher Unterschied in der Relation der zwei Entladungsmuster, und zwar eine Zunahme der Typ II Entladungen mit

zunehmender Sedierung / Narkose (Abbildung 18).

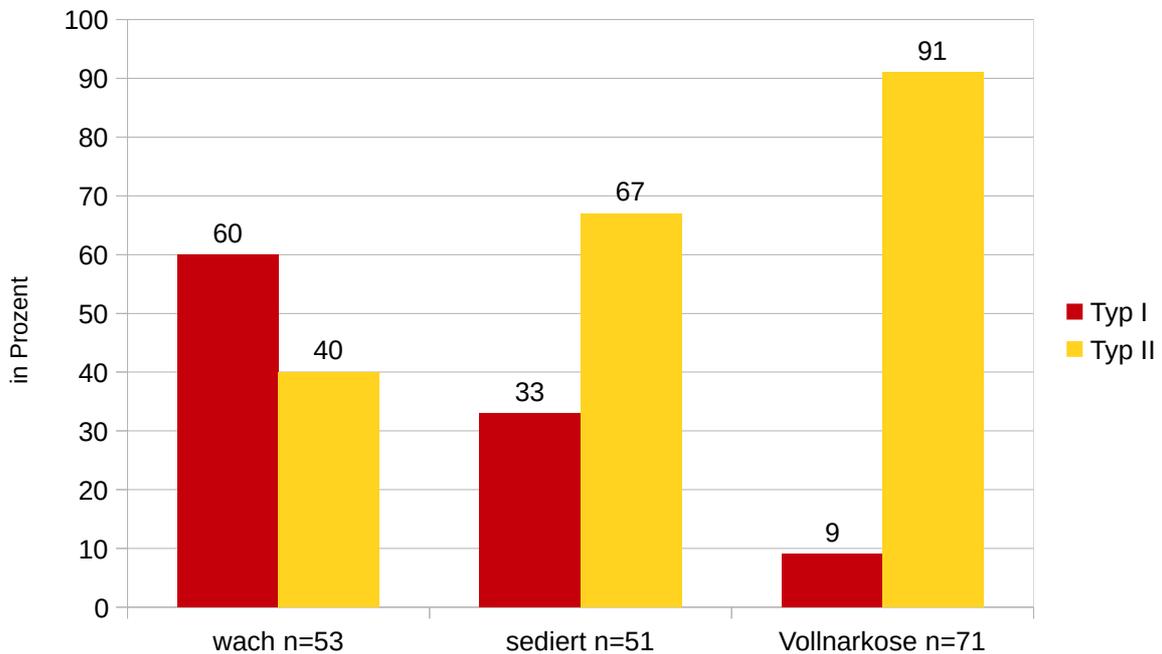


Abbildung 18: Änderung in den Entladungsmustern der thalamischen Zellantwort, abhängig vom Wachheitsgrad. Es zeigt sich eine eindeutige Verschiebung des Entladungsmusters vom Typ I zum Typ II in Narkose. n steht für die Anzahl der registrierten Einzelzellantworten

Die unterschiedlichen Entladungsraten zwischen den 3 Patientengruppen sind in Tabelle 9 und graphisch in Abbildungen 19 und 20 dargestellt.

	Wach		Sediert		Vollnarkose	
	Typ I	Typ II	Typ I	Typ II	Typ I	Typ II
Entladungsrate Hz	39,4±30,9	5,2±3,6	24,5±22,9	6,9±7,7	14,6±10	4,6±4
Variationskoeffizient (ISI)	1,0±0,5	1,8±0,4	1,0±0,4	1,9±0,6	1,5±1,8	1,6±0,8
"burst"-Index	2,7±1,9	80,5±60,4	3,1±1,8	69,3±47,5	2,7±2	77,5±45,3

Tabelle 9: Entladungsraten, Variationskoeffizient und "burst"-Index thalamischer Zellen, im wachen, bzw. sedierten Zustand, bzw. in Vollnarkose, differenziert nach Typ I (BI ≤ 10) und Typ II (BI > 10) Zellen

Wie aus Tabelle 9 ersichtlich, nimmt die Entladungsfrequenz vom Typ I gegenüber dem Wachzustand unter Sedierung um 38 % und unter Vollnarkose sogar um 63 % ab.

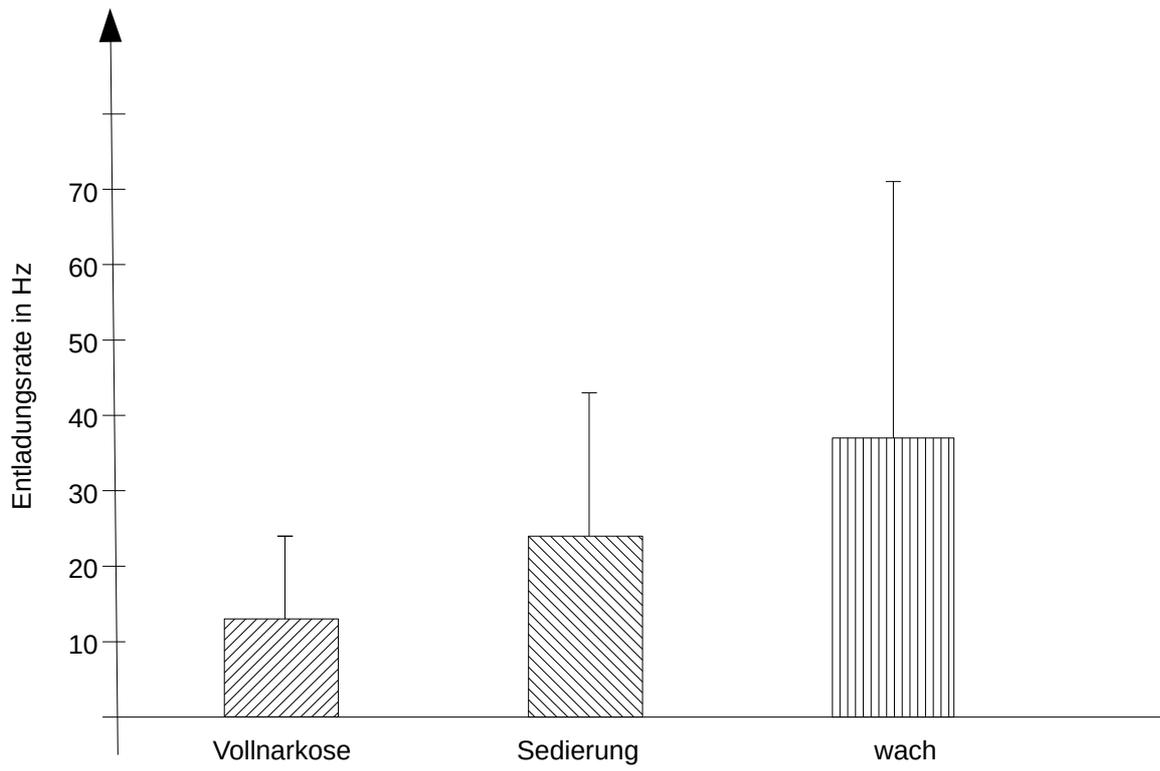


Abbildung 19: Typ I Entladungsrate thalamischer Zellen ($BI > 10$), abhängig vom Sedierungsgrad.

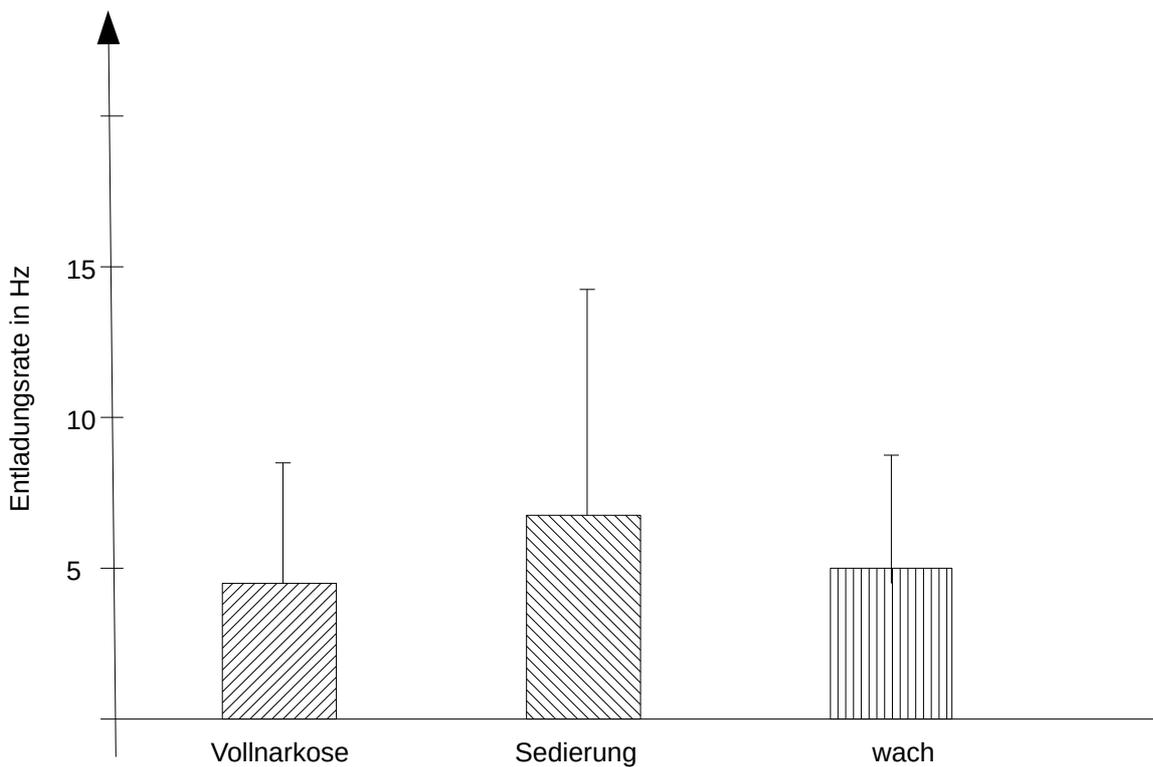


Abbildung 20: Typ II Entladungsrates thalamischer Zellen (BI > 10), abhängig vom Sedierungsgrad.

Zusammenfassend lässt sich aus den Daten ablesen:

1. Die relative Aktivität von Neuronen mit Typ II Entladungsmuster („burst“-Entladung) nimmt unter steigender Sedierung zu.
2. Das Auftreten von Typ I Zellantworten („single-spike mode“) geht parallel zurück.
3. Die Entladungsrates und das Entladungsmuster der Typ II Neuronen bleiben unter Vollnarkose nahezu unverändert.

Die Entladungsrates der Typ I Neuronen nehmen mit zunehmender Sedierung und noch stärker unter Narkose ab.

3.4.2 Nukleus subthalamicus

Während Einzelzellen des STN bei wachen Patienten sich mit einer Frequenz von $34,8 \pm 17,4$ Hz (Mittelwert \pm SD) entluden, zeigten die Zellen unter zunehmender Sedierung bis hin zur Vollnarkose eine deutliche Abnahme der Entladungsfrequenz (Tabelle 10). Verglichen mit der Frequenz in wachem Zustand kam es zu einer Abnahme um 33 % unter Sedierung und um 50 % unter Vollnarkose (Abbildung 21).

wach, n=141	Sedierung, n=32	Vollnarkose, n=123
$34,8 \pm 17,4$ Hz	$23 \pm 10,7$ Hz	$17,3 \pm 10,3$ Hz

Tabelle 10: Durchschnittliches Entladungsfrequenz der Einzelzellantworten aus dem Ncl. subthalamicus (\pm Standardabweichung) abhängig von dem Sedierungsgrad. n, Anzahl der aufgenommenen Einzelzellantworten.

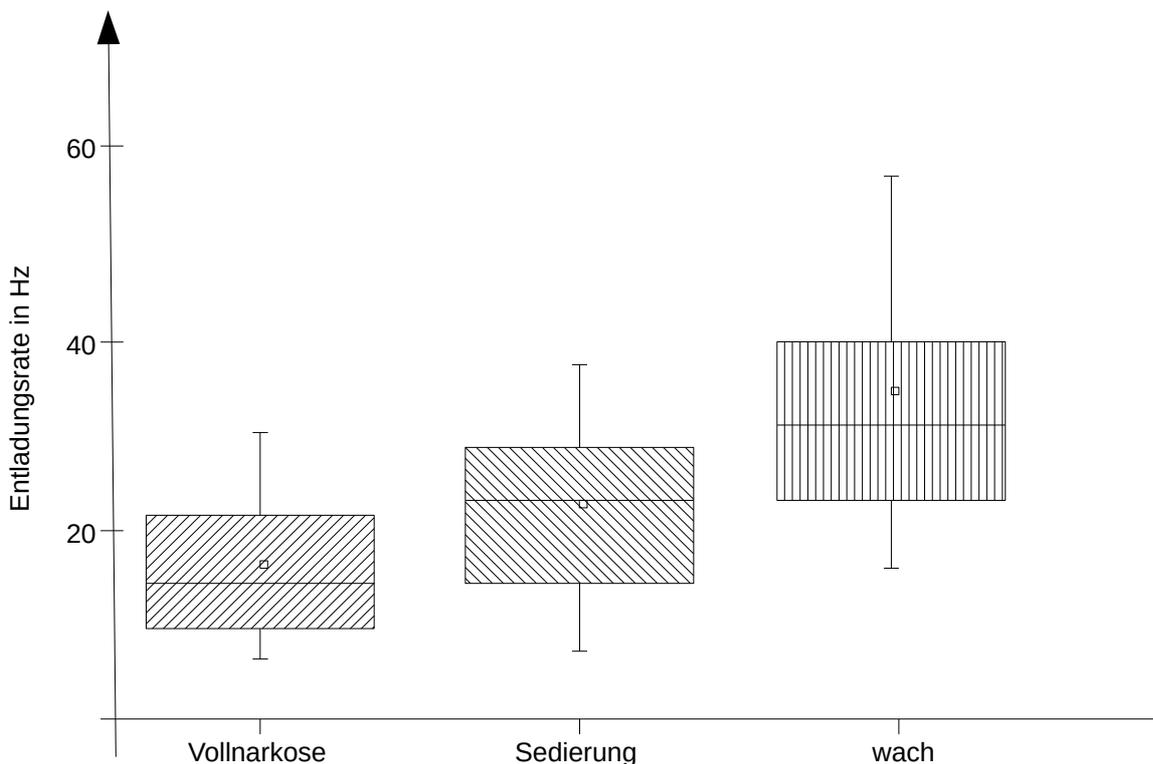


Abbildung 21: Entladungsrate der Zellen des Ncl. subthalamicus abhängig von der Sedierung. Die Entladungsrate nimmt sukzessiv mit Steigerung der Sedierung ab. Eine Sedierung unter Remifentanyl führt zu einer Reduktion der Entladungsrate um 33%. Propofol- plus Remifentanylsedierung hat eine Reduktion um 50% zur Folge.

Es zeigte sich ferner, dass eine Steigerung der Propofoldosis über die übliche Dosis von 5mg/kg/min zu einem fast völligen Erlöschen der Zellantworten innerhalb des STN führt, was in Einklang mit den Ergebnissen von Breurrier et al. (1999) steht.

Die Unterschiede in den Variationskoeffizienten zeigen Tabelle 11 und Abbildung 22. Es lässt sich eine Zunahme der Variationskoeffizienten mit zunehmendem Sedierungsgrad erkennen. Die Unterschiede zwischen „wach“ und „Vollnarkose“ scheinen klein, sind aber statistisch signifikant (t-Test für zwei unabhängige Stichproben unter einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$).

wach, n=141	Sedierung, n=32	Vollnarkose, n=123
1,2±0,3	1,5±0,4	3,2±1,6

Tabelle 11: Unterschiede in den Variationskoeffizienten. Trotz klein erscheinender Unterschiede besteht zwischen den 2 Gruppen „wach“ und „Vollnarkose“ eine statistische Signifikanz (t-Test unter $\alpha = 0,05$).

Die Ergebnisse sprechen für eine Zunahme der Irregularität der Zellantworten mit steigender Sedierung.

Bezüglich des „burst“-Index zeigte sich eine starke Zunahme unter Propofolnarkose (Tabelle 12, Abbildung 23).

wach, n=141	Sedierung, n=32	Vollnarkose, n=123
4,3±4,1	7,1±5,4	179,2±110,2

Tabelle 12: Unterschiede im „burst“-Index. Zu beachten ist die deutliche Zunahme des Index unter Vollnarkose.

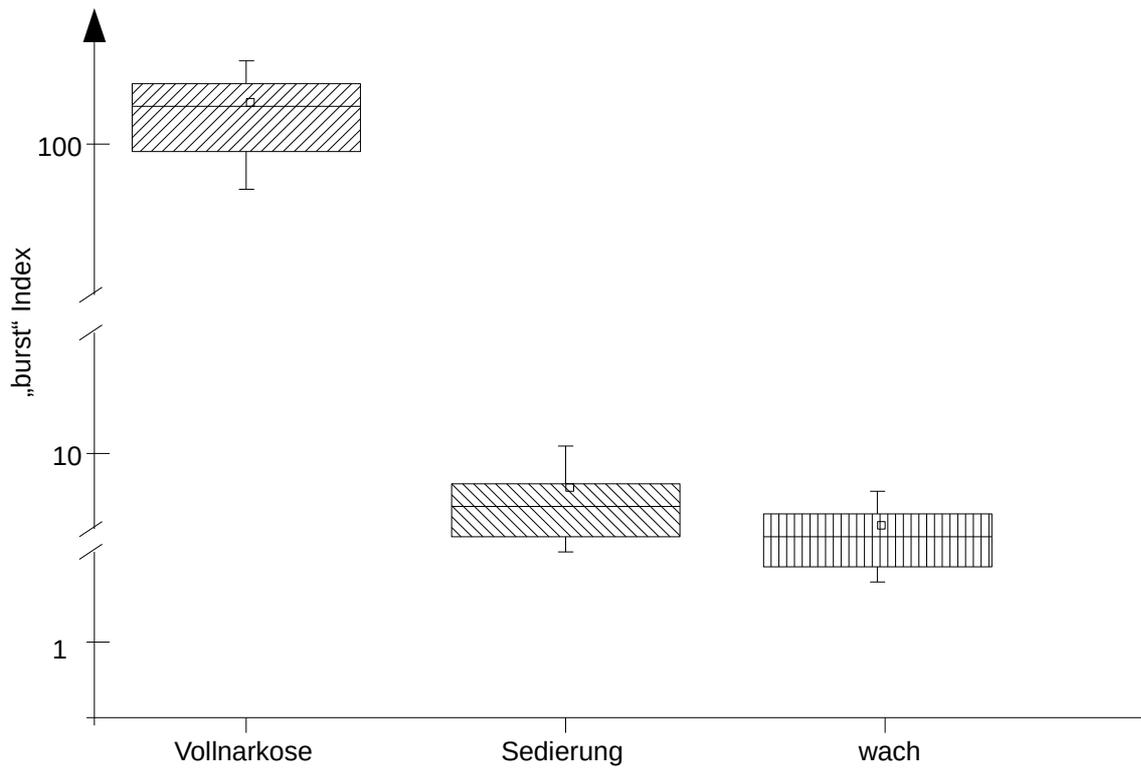


Abbildung 22: Darstellung von „burst“-Index im STN abhängig vom Sedierungsgrad.

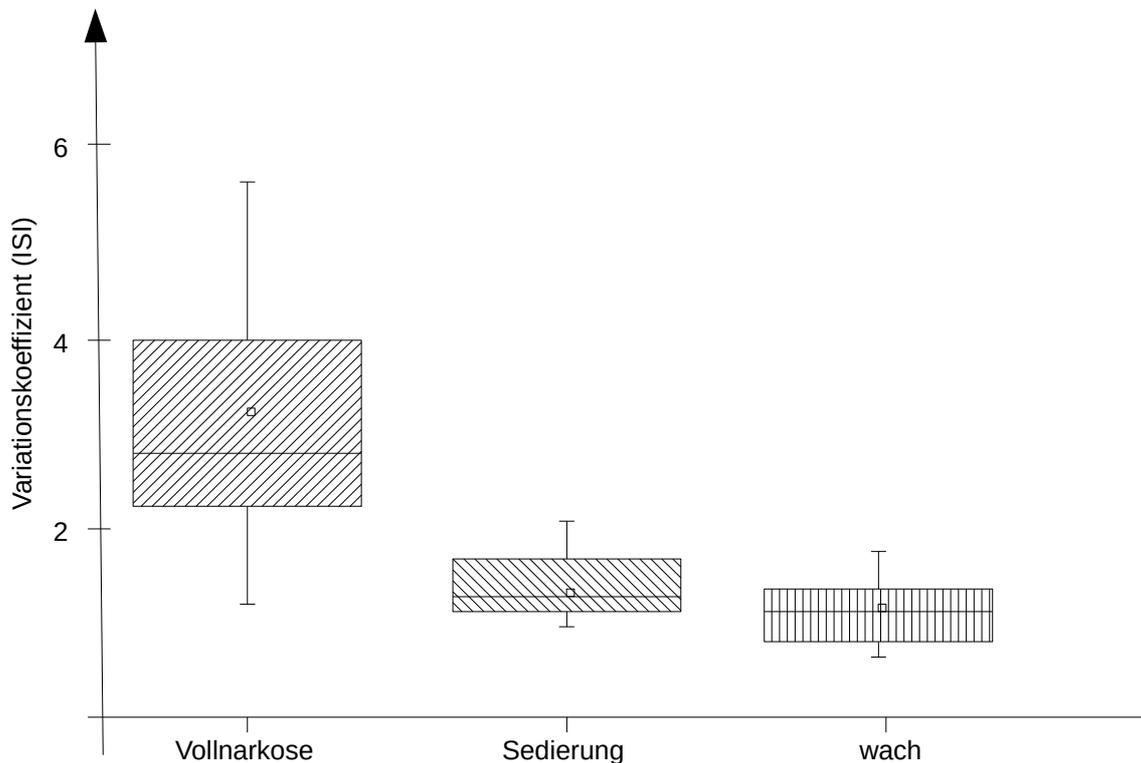


Abbildung 23: Darstellung von Variationskoeffizient im STN abhängig vom Sedierungsgrad.

Typische Entladungsmuster in wachem Zustand und unter Vollnarkose sind in Abbildung 24 und 25 dargestellt. Auffällig ist eine hohe Hintergrundaktivität im STN bei den wachen Patienten, die unter Propofolnarkose deutlich abnimmt. Die Aktivitäts-Intervalle sind auffällig verändert. In wachem Zustand zeigt sich die STN Aktivität in Form von kurzen, irregulären tonischen Episoden, während sie unter Narkose charakterisiert ist durch exzessive, hoch irreguläre Entladungsmuster von langer Dauer. In wachem Zustand können die Entladungsmuster auch durch Tremoraktivität überlagert werden (siehe auch Kapitel 3.2). Ein weiterer Unterschied zeigt sich in der Abgrenzbarkeit zu benachbarten Zellen. In Vollnarkose lassen sich Einzelzellen deutlich besser separieren.

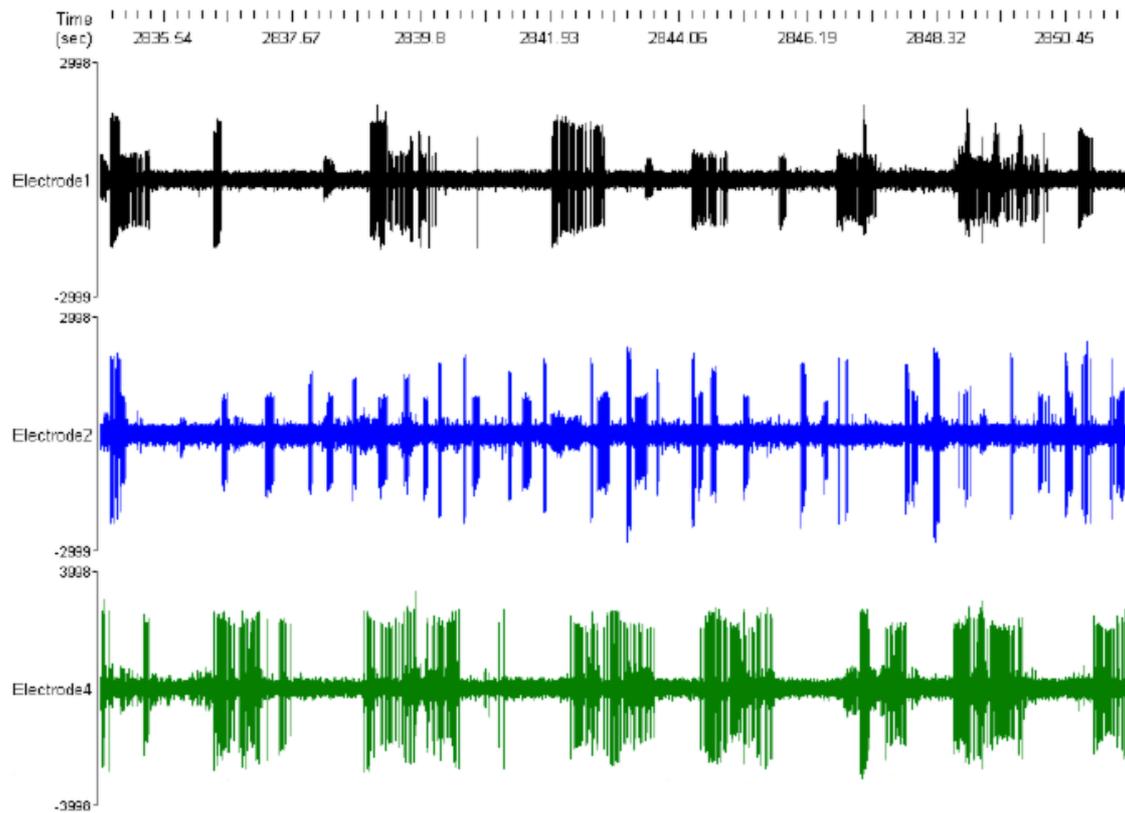


Abbildung 24: Entladungsmuster der Zellen des Ncl. subthalamicus bei Parkinsonpatienten unter Vollnarkose. Im Unterschied zur Abbildung 25 zeigt sich hier eine deutliche Abnahme der Hintergrundaktivität. Die „burst“-Intervalle sind deutlich länger ohne zu erkennende Periodisierung. Tremorassoziierte Entladungsmuster lassen sich nicht erkennen.

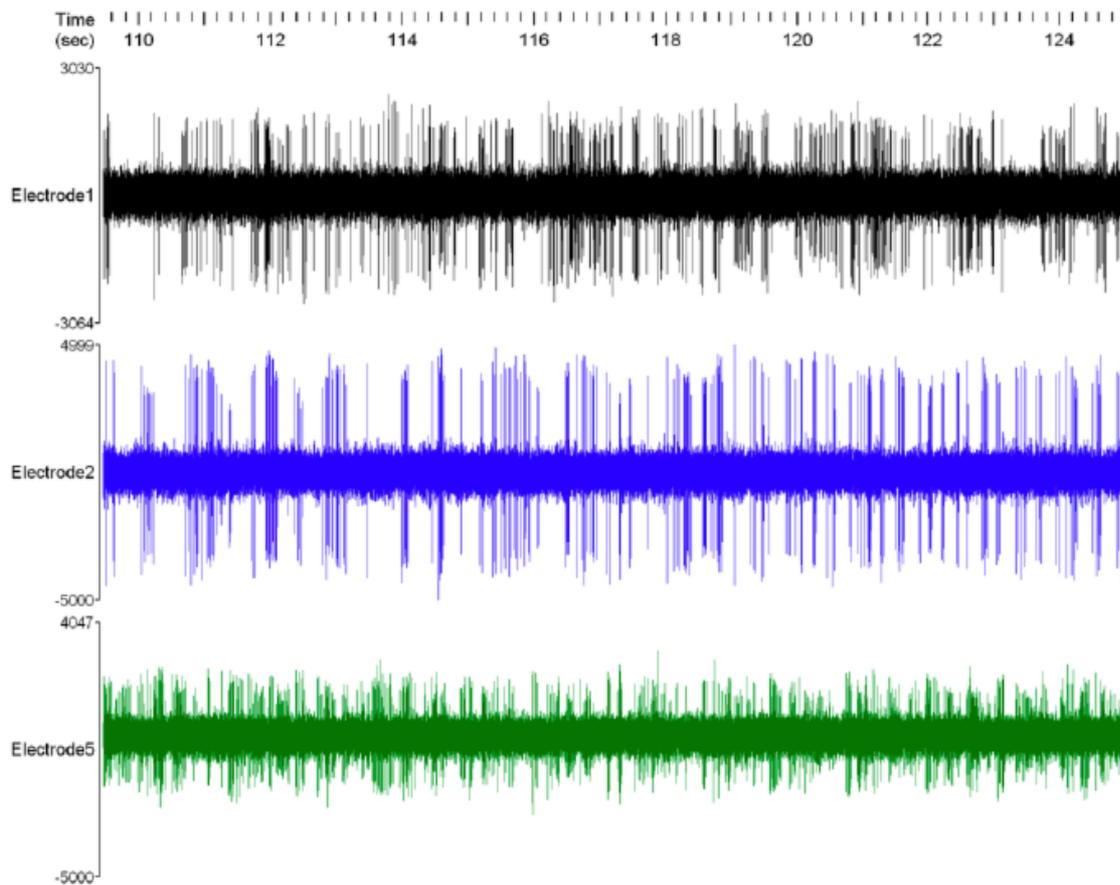


Abbildung 25: Entladungsmuster der Zellen des Ncl. subthalamicus bei Parkinsonpatienten in wachem Zustand. Auffällig ist hier das hohe Level an Hintergrundaktivität und irreguläre tonische, kurze „burst“-Intervalle.

Zusammenfassend lässt sich der Einfluss von Propofol auf die Zellen des STN folgendermaßen beschreiben:

1. Die Entladungsrate nimmt mit Zunahme der Sedierung / Narkose ab.
2. der „burst“-Index und die Irregularität der Entladungen nehmen mit steigender Sedierung und Propofolgabe zu. Eine Steigerung der Propofoldosis über die übliche Dosis von 5mg/kg/min führt zu einem fast völligen Erlöschen der Zellantworten innerhalb des STN
3. Unter steigender Propofolgabe lassen sich verschiedene Zellen besser differenzieren.

3.4.3 Substantia nigra pars reticularis

In der SNr der operierten Patienten wurden, verglichen mit den Ergebnissen am STN, insgesamt höhere Entladungsraten festgestellt. Es ergaben sich zwischen wachen und sedierten Patienten keine Unterschiede (Tabelle 13). In der Gruppe der mit Propofol narkotisierten Patienten ergab sich allerdings eine signifikante Abnahme der Entladungsfrequenz um 40%, verglichen mit der unter wachen Bedingungen operierten Gruppe (t-Test für 2 unabhängige Stichproben, $\alpha = 0,05$) (Tabelle 13 und Abbildung 26).

wach, n=71	sediert, n=14	narkotisiert n=33
64,8±29,8 Hz	64,0±33,5 Hz	39,0±22,8 Hz

Tabelle 13: Entladungsrate (Mittelwert ± Standardabweichung) in der SNr abhängig vom Sedierungsgrad. Nur die Propofolnarkose führte zu einer signifikanten Reduktion der Entladungsfrequenz. n, Anzahl der Einzelzellantworten.

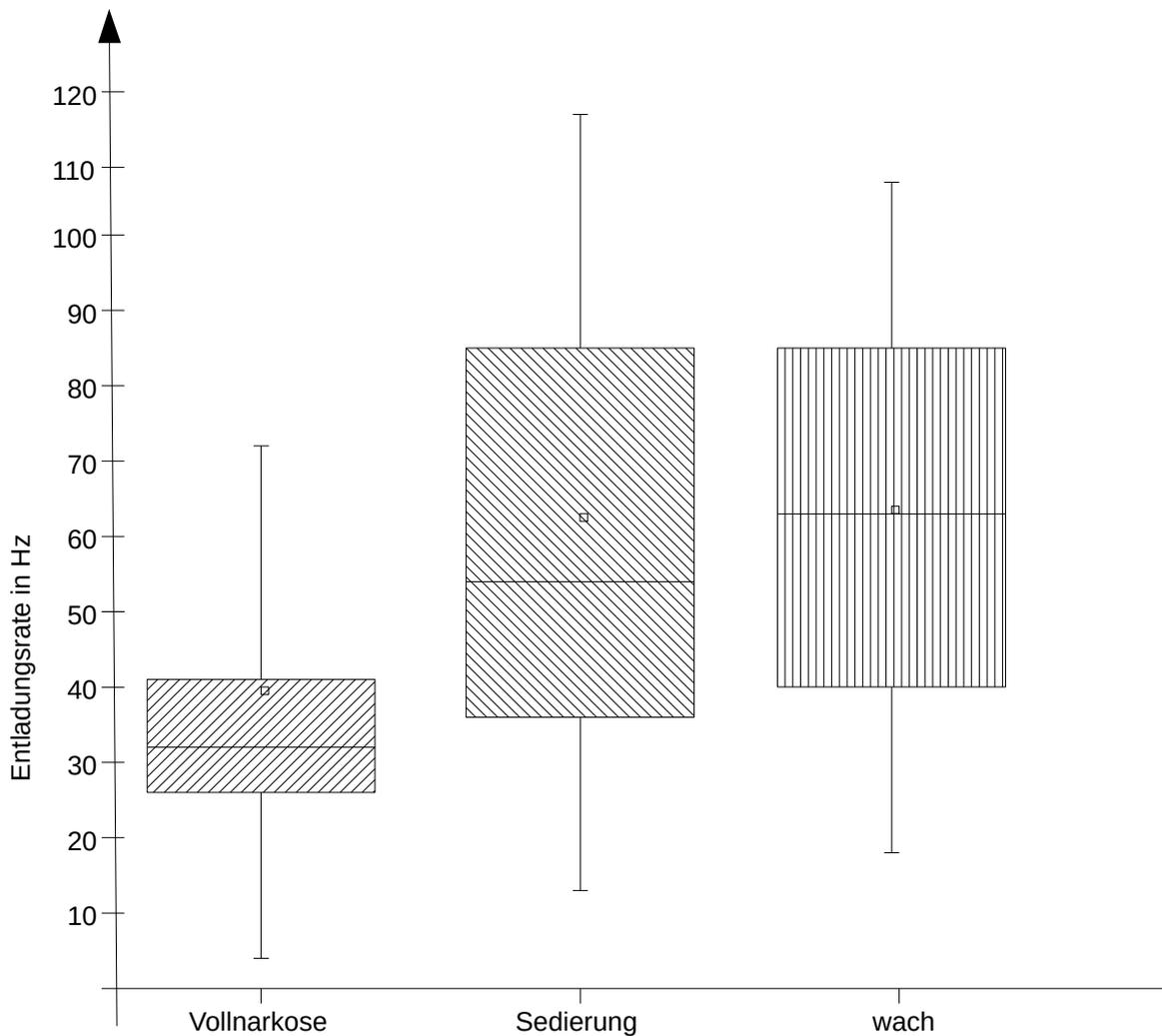


Abbildung 26: Entladungsraten in der SNr abhängig vom Sedierungsgrad. Die Reduktion der Entladungen unter Propofolnarkose beträgt verglichen mit den beiden anderen Gruppen 40 %.

Der Variationskoeffizient war, verglichen mit dem STN, geringer und wurde durch Sedierung / Narkose nicht beeinflusst (Tabelle 14, Abbildung 27).

wach, n=71	sediert, n=14	narkotisiert n=33
0,6±0,2	0,6±0,1	0,7±0,3

Tabelle 14: Variationskoeffizient von Entladungen in der SNr abhängig vom Sedierungsgrad (Mittelwert ± Standardabweichung).

Der "burst"-Index zeigte in SNr Zellen mit typischerweise Werten kleiner 2 insgesamt kleinere Werte verglichen mit den Ergebnissen aus dem STN. Ein signifikanter Unterschied ergab sich zwischen den drei Gruppen ebenfalls nicht (Abbildung 28).

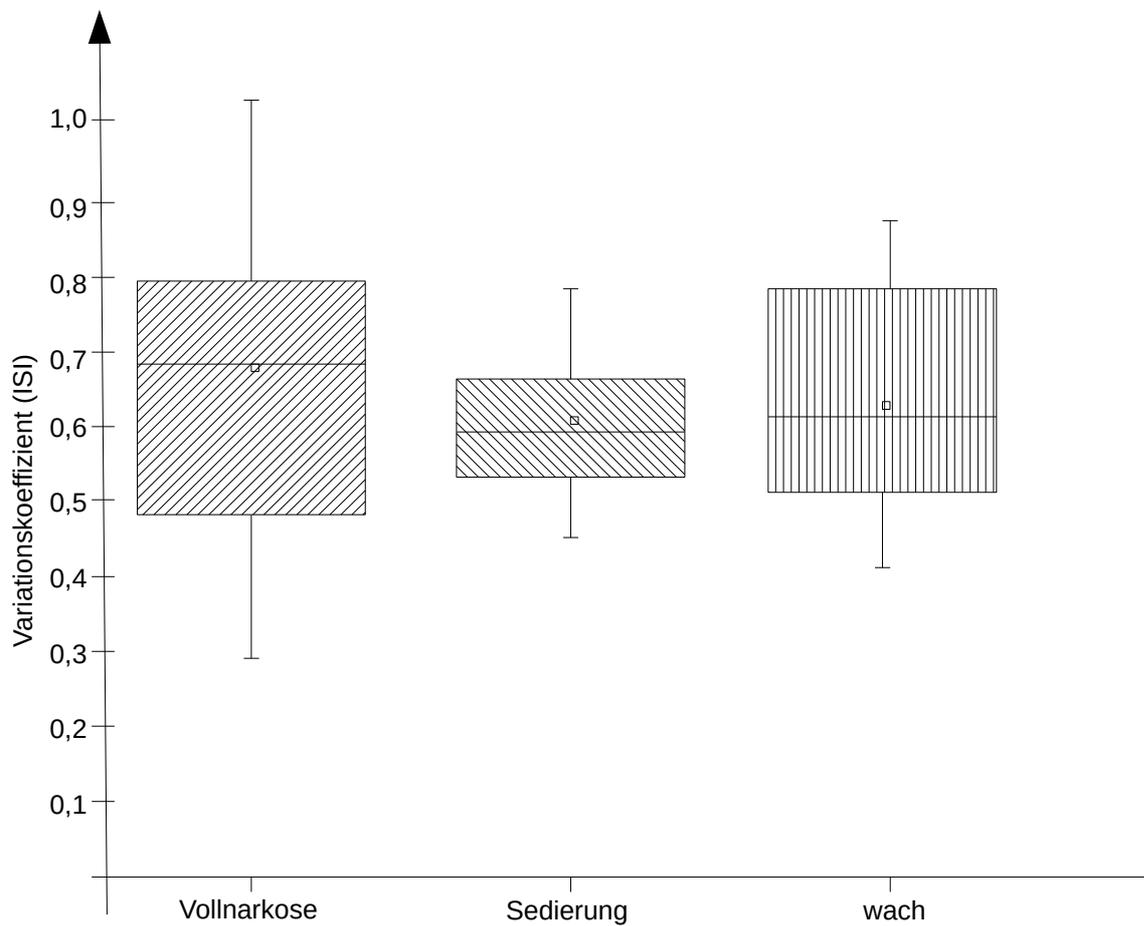


Abbildung 27: Darstellung von Variationskoeffizient im SNr aghängig vom Sedierungsgrad.

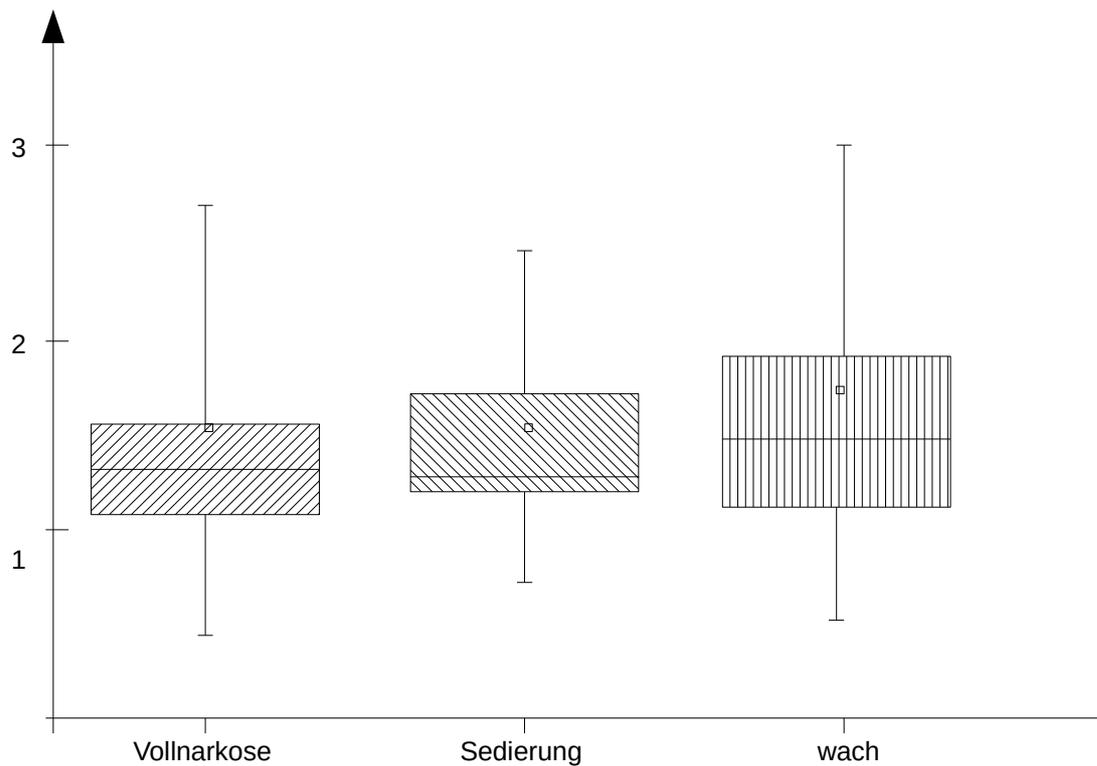


Abbildung 28: Darstellung von „burst“-Index im SNr abhängig vom Sedierungsgrad.

Bezüglich der Zellen des SNr lässt sich zusammenfassend feststellen:

1. Sedierung hat keinen Einfluss auf die Entladungsraten der SNr. Erst die Gabe von Propofol führt zu einer Abnahme der Entladungsfrequenz.
2. Die Entladungsmuster bleiben auch mit steigender Sedierung bis hin zur Vollnarkose unverändert.

4 Diskussion

Die beidseitige Tiefe Hirnstimulation (THS) des Nucleus subthalamicus (STN) gilt als sicheres und effektives Verfahren zur Langzeittherapie des Morbus Parkinson (u.a. Limousin et al., 1998, Krack et al., 2003; Benabid et al., 2009). Gewöhnlich besteht Konsens darüber, den Eingriff in wachem Zustand durchzuführen, da, so wird argumentiert, die für das Ergebnis wichtige intraoperative klinische Testung, sowie die intraoperativ durchgeführten Mikroelektroden-Ableitungen (Microelectrode recordings, MER) nur in wachem Zustand aussagekräftig durchgeführt werden können. Weiters wird angeführt, dass ungewünschte Nebenwirkungen in Form von Mitstimulation der Capsula interna und / oder des Lemniscus medialis nur so sicher vermeidbar seien.

Die hier dargestellte retrospektive Untersuchung an elf Parkinson-Patienten, bei denen Elektroden zur THS in den STN unter Vollnarkose implantiert worden waren, ergaben jedoch, dass ein solches Vorgehen zu ähnlichen Ergebnissen führt, wie sie sich bei unter wachen Bedingungen operierten Patienten finden lassen. Dies ließ sich sowohl an der postoperativen Besserung der motorischen Symptome (UPDRS-III) und der Reduktion der dopaminergen Medikation (Levodopa Equivalent Daily Dose, LEDD) als auch indirekt anhand der Trajektwahl feststellen, die der unter wachen Bedingungen sehr ähnlich war.

Die in dieser Arbeit dargestellten postoperativen Verbesserungen im UPDRS-III Score und die durchschnittliche Reduktion der LEDD um 45% sind vergleichbar mit Ergebnissen anderer Autoren (u.a. Moro et al., 1999; Weaver et al., 2005; Kleiner-Fisman et al., 2006). Darüber hinaus stimmen die Verbesserungen mit solchen überein, die sich mit dem operativen Vorgehen unserer Arbeitsgruppe bei wachen Patienten erreichen lassen (Hamel et al., 2003). Auch die Wahl des endgültigen Trajekts unter der Ben's Gun Herangehensweise ist zwischen wachen und in Vollnarkose operierten Patienten vergleichbar.

In der Literatur findet man eine mittlerweile recht große Anzahl an Publikationen, die bestätigen, dass Elektrodenimplantationen zur THS in Vollnarkose trotz eingeschränkter

intraoperativer Testmöglichkeiten nicht grundsätzlich abgelehnt werden können, da die Ergebnisse, wenn überhaupt, nur geringe Abweichungen zu den Ergebnissen unter wachen Bedingungen operierten Patienten aufweisen. Lefaucheur et al. (2008) verglichen 54 Patienten, die nach einem zufälligen Auswahlverfahren wach (n=24) oder unter Vollnarkose (n=30) operiert wurden. Obwohl sich in den absoluten Zahlen ein leichter Vorteil für den Eingriff in wachem Zustand andeutet, zeigte sich bei den endgültig gewählten Stimulationsparametern sowie den erhobenen Skalen (wie Hoehn & Yahr Einteilung, UPDRS II, III und IV, LEDD-Reduktion) kein signifikanter Unterschied. In einer kleineren Studie (Maltête et al., 2004) zeigte sich bezüglich der postoperativen motorischen Verbesserung im UPDRS-III Score ein leichter Vorteil für wach operierte Patienten. Auch war die Stimulationsintensität bei den Patienten, die unter Vollnarkose operiert worden waren etwas höher. Eine Erklärung könnte die weniger präzise Platzierung der Elektroden unter Vollnarkose sein, da keine intraoperativen klinischen Testungen möglich sind und die Wahl der endgültigen Elektrode in dieser Studie fast zu 100% auf das zentrale Trajekt fiel, verglichen mit nur 80% in der Vergleichsgruppe. Yamada et al. (2007) fanden in einer Gruppen von 15 unter Vollnarkose versus 10 in lokaler Betäubung operierten Patienten keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die motorische Verbesserung oder die Stimulationsintensität. Auch Nakajima et al. (2011) und Suttcliffe et al. (2011) konnten keine Unterschiede bezüglich der postoperativen Ergebnis zwischen den beiden Anästhesieverfahren feststellen und halten die Durchführung unter Vollnarkose für sicher und effizient. In der Arbeit von Suttcliffe et al. (2011) wird der Eingriff unter Vollnarkose sogar dem Verfahren in lokaler Betäubung vorgezogen. Neben dem weniger traumatischen Erlebnis für den Patienten wird die verkürzte Operationszeit als Vorteil angeführt. In einer weiteren Arbeit weisen Suttcliffe et al. (2010) auf die Gefahr der intraoperativen Ermüdung in wachem Zustand und damit dem Verlust der objektivierbaren intraoperativen motorischen Testung hin. Fluchere et al. (2013) stellten in deren prospektiv durchgeführten Arbeit die Ergebnisse von 213 unter, wie er es nennt, kontrollierter Vollnarkose operierten Parkinson-Patienten dar und bestätigt die Durchführbarkeit bei ähnlichen klinischen Verbesserungen in der UPDRS-III Skala sowie Reduktion der LEDD, die sich üblicherweise bei unter lokaler Betäubung operierter Patienten ergibt. Fluchere et al. bedienten sich in ihrer Arbeit einer unüblichen Narkoseform, wobei das initial gegebene Propofol aufgrund des

vermeintlich abschwächenden Effekts auf die MER während der Testphase gegen das Inhalationsgas Sevofluran ausgetauscht wird. So meinen die Autoren die durch Propofol hervorgerufenen Veränderungen in den MER zu umgehen.

Mögliche Nebeneffekte der Narkotika bei unter Vollnarkose durchgeführten THS werden vereinzelt in der Literatur beschrieben bzw. als Kritikpunkt angeführt. Es ist bekannt, dass Propofol zu Veränderungen in den Aktionspotentialen einzelner Zellen führt (Beurrier et al., 1999; McCormick & Pape, 1990) und eine Propofol-Narkose auch beim Menschen Veränderungen in der neuronalen Aktivität in unterschiedlichen Hirnstrukturen bei unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen wie Dystonie (Hutchison et al., 2003) und Parkinson (Maltete et al., 2004) hervorrufen kann. Durch die Applikation von GABA-Rezeptor sensitiven Medikamenten, wie Propofol eines ist, kann eine intraoperative MER eventuell unmöglich sein (Hutchinson & Lonzano, 2000), bzw. Dyskinesien hervorgerufen werden (Deogaonkar et al., 2006). Unter einer Remifentanil Narkose wurde wiederum die Unterdrückung des Tremors beobachtet (Bohmdorfer et al., 2003), was dazu führen kann, dass die intraoperative klinische Testung behindert wird. Tao et al. (2008) beschrieben das mögliche Auftreten von Niesattacken unter einer Propofol Narkose, was evtl. zu hämorrhagischen Komplikationen und / oder Verschiebung der Implantationselektroden führen könnte. Chen et al. (2011) fanden in der Gruppe der unter dem Anästhetikum Desflurane operierten Patienten eine signifikante Abnahme der kognitiven Fähigkeiten (gemessen anhand des MMSE) verglichen mit Patienten, die in lokaler Betäubung behandelt wurden. In der Arbeit von Lettieri et al. (2012) wird eine Gruppen von 5 Patienten vorgestellt, die nach einer bilateralen THS bei Parkinsonsyndrom im wachen Zustand im Verlauf erneut eine bilaterale THS erhalten hat, das zweite Mal allerdings in Vollnarkose. Die Autoren bedienten sich hierbei aufgrund der möglichen negativen Wirkung von Propofol einer Narkose durch Remifentanil plus Ketamine und konnten zeigen, dass die intraoperativen elektrophysiologischen Ableitungen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich beider Operationszeitpunkte bot. Es lassen sich aus diesen, zwar interessanten, Daten allerdings keine endgültigen Schlussfolgerungen hinsichtlich eines negativen Einflusses einer Allgemeinnarkose bzw. einer spezifischen Wirkung von Propofol oder Desfluran auf das klinische Gesamtergebnis ziehen. Man weiß immer noch viel zu wenig über mögliche negative Auswirkungen auf

Kognition und Motorik bei neurodegenerativen Erkrankungen durch die angewendete Narkose. Prospektive, randomisierte, verblindete Studien wären von Nöten um diese Frage einigermaßen valide beantworten zu können. In unserer Untersuchung konnten wir einen solchen negativen Effekt der Narkose nicht feststellen.

Trotz eindeutiger Veränderungen in den MER hinsichtlich Entladungsrate, „burst“-Index und Variationskoeffizient durch die Applikation der Narkotika lassen sich dadurch auch unter Vollnarkose die unterschiedlichen Zellstrukturen eindeutig erkennen. Aus den Offline-Analysen der intraoperativen neurophysiologischen Ableitungen ergibt sich, dass es nicht nur unter Vollnarkose, sondern auch unter Sedierung zu deutlichen Veränderungen im Entladungsmuster als auch in der Entladungsfrequenz der Zellen in all den drei hier untersuchten Strukturen, Thalamus, STN und Substantia nigra pars reticularis (SNr), kommt. Die Aktivität im STN bei Parkinsonpatienten unter einer Propofolnarkose ist charakterisiert durch ausgeprägte, hoch irreguläre Entladungsmuster von langer Dauer und steht so klar in Kontrast zu den in wachem Zustand bekannten typischen kurzen tonisch-irregulären Aktivitäten. Die Reduktion der Entladungsraten von STN Zellen unter Sedierung und Vollnarkose unterstützt die These der Überaktivierung des STN bei Parkinsonpatienten in wachem Zustand. Beachtenswert ist, dass die bekannten Schrittmacher-ähnlichen Aktivitäten in der SNr trotz Vollnarkose bestehen bleiben, eine Abnahme der Entladungsrate war allerdings auch hier festzustellen. Der STN konnte in allen Fällen klar identifiziert werden, auch wenn die in wachem Zustand typische Zunahme der Hintergrundaktivität nicht festzustellen war. Dies steht unter anderem im Einklang mit Hertel et al. (2006), die an neun unter Vollnarkose operierten Patienten die für den STN typischen Entladungsmuster identifizieren konnten. Es konnte anhand der MER weiters gezeigt werden, dass die untersuchten Strukturen, Thalamus, STN und SNr teilweise unabhängig von der Narkosetiefe anhand der Entladungsrate, dem Variationskoeffizienten und dem „burst“-Index voneinander unterscheidbar waren. Die Entladungsrate sinkt zwar in allen drei Strukturen mit zunehmender Narkose, jedoch zeigt sich weiterhin in der SNr durchgehend die höchste und im Thalamus die niedrigste Frequenz. Noch deutlicher fallen die Unterschiede zwischen den Strukturen hinsichtlich des Variationskoeffizienten aus. Hier zeigt sich im STN unter der Propofol / Remifentanil Narkose ein signifikanter Anstieg des Koeffizienten

und damit eine eindeutige Differenzierung zu den ihn umgebenden Strukturen. Ähnliches gilt für den „burst“-Index. Auch hier kommt es unter der Vollnarkose zu einem massiven Anstieg, der den Kern nahezu eindeutig von Thalamus und der SNr abgrenzen lässt.

Dass sich die Genauigkeit der Zielpunktbestimmung durch die intraoperative Elektrophysiologie erhöhen lässt, ist seit Jahren bekannt (u.a. Sterio et al., 2002 & Starr et al., 2002). Allerdings wird die Frage nach der unabdingbaren Notwendigkeit der intraoperativen MER in der Literatur mehr und mehr diskutiert. Auf der einen Seite wird auf die eingeschränkten MER in Narkose hingewiesen und die Möglichkeit der Elektrodenplatzierung lediglich anhand der heutzutage verbesserten Bildgebung hervorgehoben. Auf der anderen Seite stehen diejenigen funktionellen Neurochirurgen, die nach wie vor MER im wachen Zustand als notwendig empfinden, um so die Elektrode unter vermeintlich physiologischen Bedingungen zu platzieren (Warnke, 2014). Denn, so schreibt Warnke, wissen wir nach wie vor nicht genau wie die THS tatsächlich funktioniert und es braucht neurophysiologische Daten unter „normalen“ physiologischen Bedingungen, also in wachem Zustand, um mehr über den Mechanismus zu erfahren. Foltynie et al. (2011) präsentierten die Ergebnisse von 79 Parkinson-Patienten, die lediglich anhand der MR-Bildgebung einer THS in wachem Zustand unterzogen wurden, (ohne MER), unter der Annahme, dass MER zu keinen besseren klinischen Ergebnissen führen. Die vorgestellten Ergebnisse mit einer Verbesserung in der UPDRS-III von mehr als 50% lassen dies zu. Als Argument auf die intraoperative MER zu verzichten wird neben den vergleichbaren Ergebnissen auch die hierdurch unausweichliche Verlängerung der OP-Zeiten angeführt, die wiederum eine Erhöhung des Liquorflusses und damit des „Brainshifts“ nach sich ziehen könnte. Auch auf das steigende Infektionsrisiko bei langer OP-Zeit wird hingewiesen.

McCelland (2011) ist tatsächlich der Frage nach OP-Zeitverlängerung und den zusätzlichen Kosten durch die MER bei THS nachgegangen, indem er größere Zentren in den USA retrospektiv anhand der Publikationen ausgewertet hat. Hier zeigte sich, dass durch eine intraoperative Mikroelektrodenableitung die Kosten um bis zu 300% ansteigen (für zweizeitige bilaterale Implantationen). Für einzeitige bilaterale Implantation der Elektroden scheint die Elektrophysiologie die Kosten um mehr als 180% anzuheben. Der zeitliche Aufwand durch die intraoperativen Ableitungen wird laut McCelland um bis zu 180

Minuten verlängert. McClland fordert durch diese Ergebnisse den Nachweis des absoluten Nutzens durch die intraoperative Elektrophysiologie, der diesen Kosten- und Zeitaufwand rechtfertigt. Auch hier wird der Ruf nach einer prospektiven, randomisierten Studie laut, der den positiven Effekt der intraoperativen Mikroelektrodenableitung auf das Operationsergebnis beweisen könnte.

Sicher sind die Daten aus den USA nicht auf europäische Gegebenheiten einfach zu übertragen. Die Kostenabrechnung in den USA ist eine ganz andere als in den meisten europäischen Ländern. Ob eine verlängerte OP Zeit überhaupt einen negativen Effekt auf das Operationsergebnis haben könnte lässt sich in der Literatur nicht wiederfinden. Und ob im Besonderen während der OP unter Vollnarkose auf ausgedehnte elektrophysiologische Ableitungen verzichtet werden sollte, um den möglicherweise negativen Effekt einer verlängerten Narkose auf kognitive Funktionen zu minimieren ist zum heutigen Zeitpunkt wohl eher nur theoretisch zu diskutieren. Das gleiche gilt für die Frage nach dem möglichen „Brainshift“ bei zunehmender OP-Dauer bzw. Auswirkungen auf das Infektionsrisiko. Ist doch das MER unter Vollnarkose bei fehlender Rückmeldung durch den Patienten für die exakte Platzierung der Elektrode wahrscheinlich mitentscheidend. Es ist vorstellbar, dass in Einrichtungen aufgrund des heutzutage nicht unüblichen finanziellen Druckes von Seiten der Kostenträger die OP-Kosten und / oder OP-Zeit durch den Verzicht auf eine ausgiebige intraoperative Ableitung niedriger gehalten werden können, und das mit guten klinischen Ergebnissen. Auf der anderen Seite sollten derartige Eingriffe sicher nur in Zentren mit großer Expertise und damit den nötigen Apparaturen und Möglichkeiten durchgeführt werden, um die Sicherheit eines solchen Eingriffes zu maximieren. Die Sorge um die Kostendeckung sollte stets zweitrangig sein. Die Frage von McClland nach der Rechtfertigung der Mehrkosten und des zeitlichen Aufwandes durch die MER erübrigt sich somit in universitären Einrichtungen. Denn trotz der Fortschritte in der Bildgebung muss das Interesse an der Entwicklung von Mikroelektroden-Techniken bestehen bleiben. Dies gilt einerseits zum Lokalisieren von cerebralen Funktionseinheiten und der damit verbundenen Maximierung der optimalen endgültigen Elektrodenlage. Auf der anderen Seite ist das intraoperative MER selbstverständlich auch zur weiteren Erforschung der Eigenschaften von Einzelzellen Voraussetzung. Grundsätzlich bieten MER während THS-Operationen eine einzigartige Gelegenheit die komplexen Pathomechanismen der Bewegungsstörungen und auch

andere neuronale Erkrankungen in Zukunft besser verstehen zu können und damit die Möglichkeit Therapieoptionen zu verbessern.

Denn nach wie vor ist die THS bei Bewegungsstörungen, wenn auch eine gute, lediglich eine symptomatische Therapieoption. Um der Frage nach den Ursachen der Wirkung weiter nachgehen zu können und damit die Therapieoption der funktionellen Neurochirurgie zu optimieren, sind die Grundlagenforschungen auch anhand der intraoperativen MER unabdingbar und sollten so fester Bestandteil des operativen Settings sein.

Im Zuge der intraoperativen Teststimulation konnte neben dem STN auch der Tractus corticospinalis in Vollnarkose sicher identifiziert werden, was entscheidend zur Vermeidung von postoperativen Nebenwirkungen infolge einer Mitstimulation der inneren Kapsel ist und dadurch eingeschränkte Möglichkeiten der Programmierung nach sich ziehen könnte. Bei keinem der Patienten kam es bei den langfristig eingestellten und auch höheren Stimulationsparametern zu corticospinalen Nebeneffekten. Insgesamt zeigten sich postoperativ keine Nachteile bei der Programmierung, die auf eine Operation in Vollnarkose zurückzuführen wären. Andererseits darf davon ausgegangen werden, dass die beobachteten Nebenwirkungen und Komplikationen sich sehr wahrscheinlich durch eine Operation unter lokaler Anästhesie ebenso wenig hätten vermeiden lassen können. Die postoperative manische Phase eines Patienten war nicht durch eine möglicherweise zu ventromediale oder auch andere Abweichung der Elektrodenlage zu erklären.

Anhand der hier präsentierten Daten ist die Frage zu stellen, ob in Zukunft durch ein automatisiertes intraoperatives „Mapping“ der Zielstrukturen durch MER die Genauigkeit der Elektrodenplatzierung derart zunehmen wird, dass schlussendlich der Operateur nur noch für die handwerklichen Tätigkeiten benötigt wird, die wiederum irgendwann einmal sogar Roboter übernehmen könnten. Wird es möglich sein durch die voranschreitenden intraoperativen neurophysiologischen Möglichkeiten bzw. die zunehmend besser werdende Bildgebung den Neurophysiologie bzw. Radiologen als federführenden „Operateur“ in den Mittelpunkt zu rücken? Der Verlass auf moderne Techniken nimmt in der Medizin stetig zu. Hiervon ist der Operationssaal natürlich nicht ausgenommen. Intraoperatives Monitoring, intraoperative Bildgebung, Auffinden der

Zielstruktur durch Zuhilfenahme von „intelligenter“ Software, um nur einige zu nennen, gehören schon lange zum Alltag der Neurochirurgie. Auch die Robotertechnik nimmt mehr und mehr an Gestalt an. In den Medien werden häufig „science fiction“ -ähnliche Szenarien in den unterschiedlichsten Bereichen des alltäglichen Lebens vorgeführt, in denen Menschen durch Maschinen ersetzt werden. Die Technik und damit die Möglichkeiten sie einzusetzen werden immer weiter voranschreiten. Sie wird auch immer mehr Einzug finden in den Alltag der Medizin als wir es bereits heutzutage erleben.

Die Unterschiede anhand der hier dargelegten MER sollten es beispielhaft bereits erlauben, die verschiedenen Strukturen, abhängig von ihren Entladungscharakteristika in möglicherweise automatisierten und objektivierbaren Vorgehen voneinander zu unterscheiden. Abbildung 29 verdeutlicht anhand der Entladungsrate welche Unterschiede dazu herangezogen werden können. Thalamus, STN und SNr lassen sich unabhängig von der Sedierung anhand dieses Parameters deutlich voneinander unterscheiden. Bei der SNr zeigt sich zwar lediglich unter Vollnarkose eine deutliche Abnahme der Entladungsrate, allerdings ist dies nicht relevant, da sie unter allen drei Bedingungen von den anderen beiden Strukturen abgegrenzt werden kann.

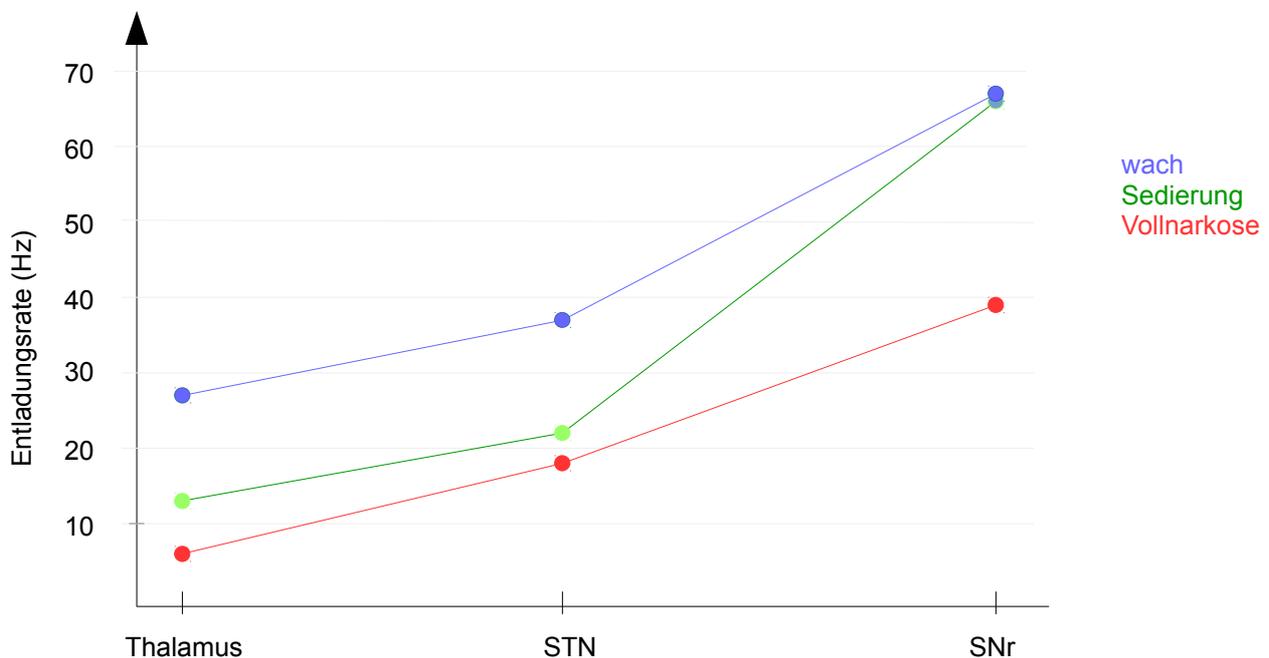


Abbildung 29: Identifikation tiefer Hirnstrukturen anhand ihrer Entladungsrate.

Auch am Variationskoeffizienten lassen sich die Strukturen gut voneinander differenzieren,

wobei die Unterschiede vor allem in Vollnarkose zu erkennen sind (Abbildung 30). Dies gilt insbesondere für den STN, der verglichen mit den Ergebnissen in wachem Zustand eine signifikante Zunahme des Variationskoeffizienten aufwies. Die anderen Modalitäten (wach vs. Sedierung) unterscheiden sich diesbezüglich nur gering, bzw. gar nicht (Abbildung 30).

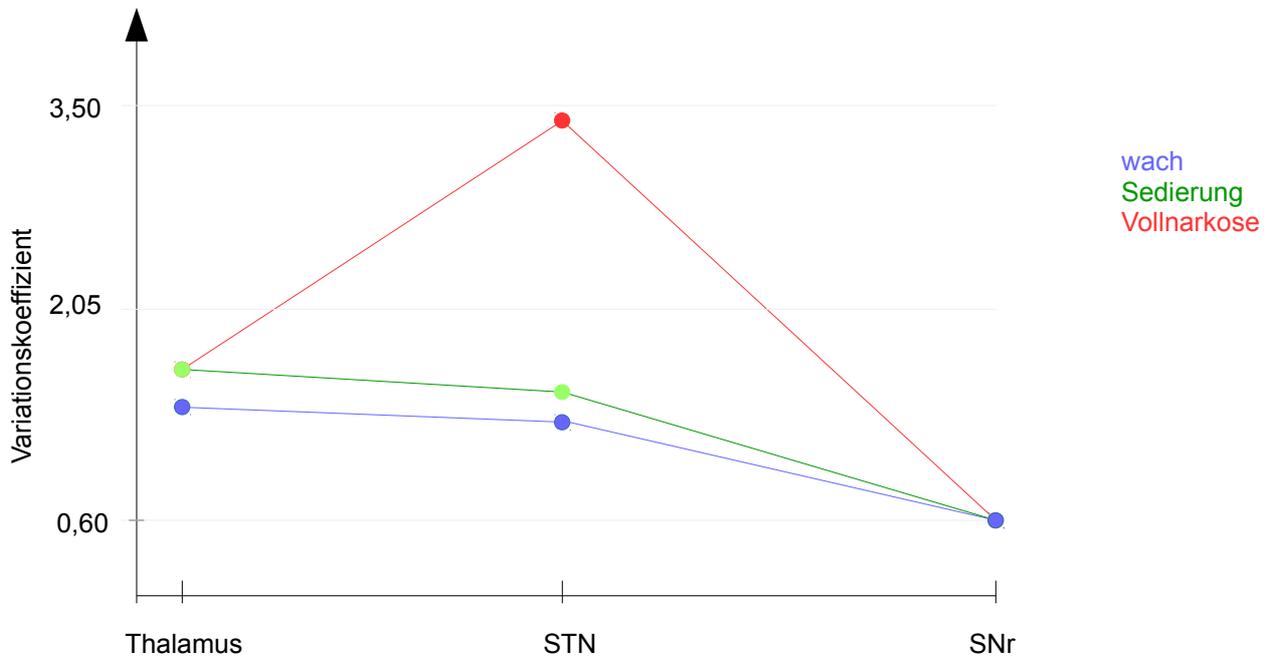


Abbildung 30: Zur Differenzierung der tiefen Strukturen anhand des Variationskoeffizienten.

In Bezug auf den „burst“-Index zeigt sich ebenfalls vor allem unter Vollnarkose eine signifikante Zunahme im STN, der sich deutlich von den Werten im Thalamus und der SNr abhebt, womit auch dieser Parameter von größtem Interesse bei der Entwicklung eines automatischen Algorithmus sein müsste. In der Abbildung 31 sind die Werte für den „burst“-Index dargestellt, wobei für den Thalamus der „burst“-Index aufgeteilt ist in die beiden definierten Subtypen, Typ I (durchgezogene Linie) und Typ II (gestrichelte Linie). Es zeigt sich bezüglich des „burst modes“ (Typ II) ein deutlicher Unterschied zu den anderen beiden Strukturen, unabhängig vom Bewusstseinszustand. In wachem bzw. sediertem Zustand zeigen sich die Unterschiede zwischen dem Typ I Entladungsmuster des Thalamus, dem SNr und des STN dagegen gering.

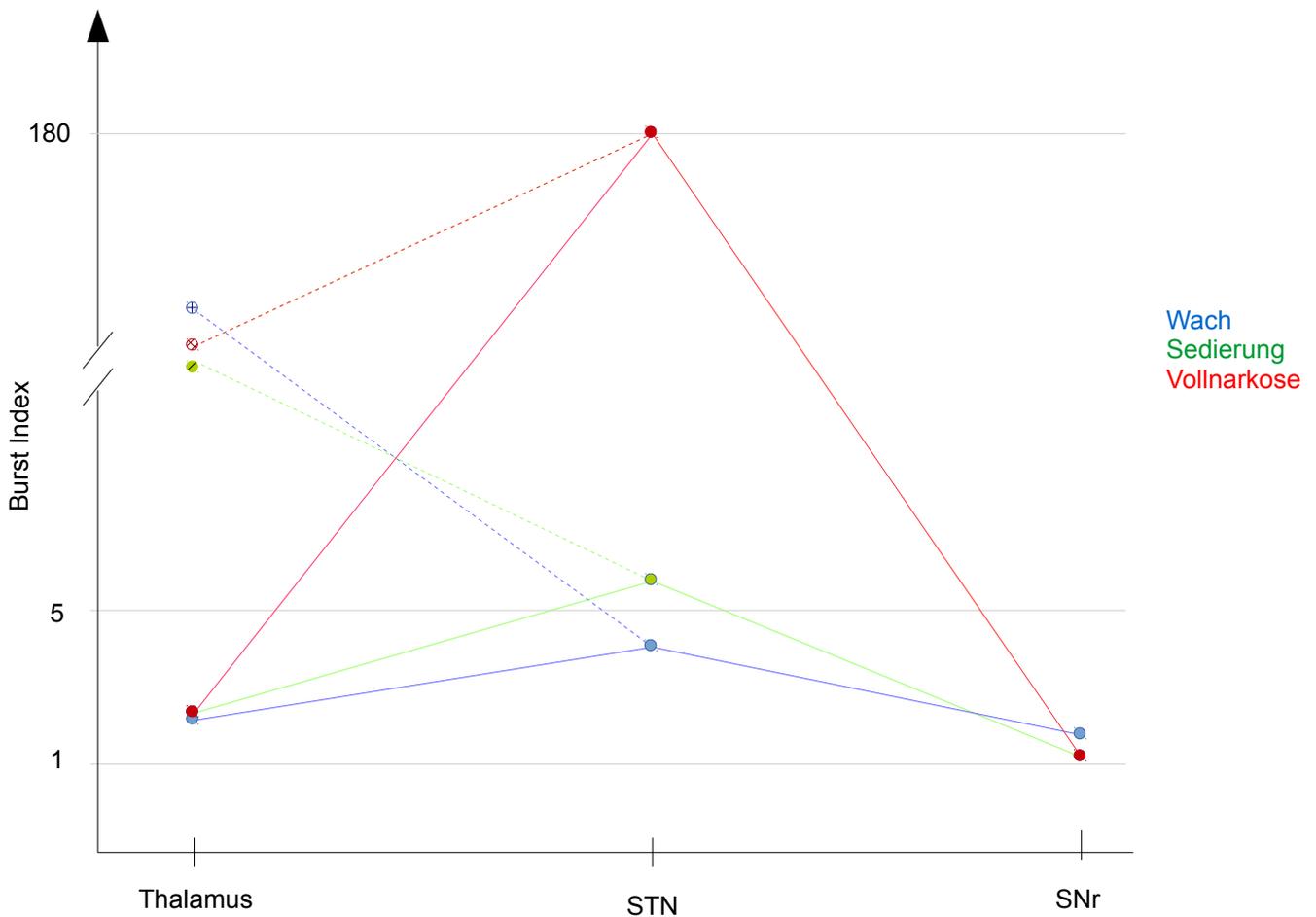


Abbildung 31: Unterschiede in den tiefen Hirnstrukturen anhand des „burst“-Index. Im Falle des Thalamus sind die beiden Subtypen „single spike mode“ (Typ I, durchgezogene Linie) und „burst mode“ (Typ II, gestrichelte Linie) gesondert dargestellt.

Aus den Graphiken geht hervor, dass insbesondere der STN Charakteristika aufweist, die ihn von den umgebenden Strukturen eindeutig unterscheiden. Insofern sollte man alle drei Parameter bei der Entwicklung eines automatischen Erkennungsalgorithmus berücksichtigen. In einem nächsten Schritt sollte man versuchen, ob man durch die Variation in ihrer Gewichtung den prädiktiven Wert vielleicht sogar weiter erhöhen kann.

Wenngleich bereits darauf hingewiesen wurde, dass die klinischen Ergebnisse einer THS bei Parkinsonsyndrom unabhängig vom Sedierungsgrad zu sein scheinen, muss man die, eher theoretische, Frage stellen, ob man im Wachzustand noch bessere Ergebnisse hätte erreichen können. Es wäre möglich, dass der Effekt auf den Rigor zum Beispiel zwischen dem anterioren und zentralen Trajekt unterschiedlich stark ausfällt, was

nur durch eine intraoperative Überprüfung festzustellen und somit ein Argument für den Eingriff in wachem Zustand wäre. In der Realität ist dies aber nur selten so objektiv durchzuführen, wie es den Anschein hat (siehe auch Einleitung). Darüber hinaus sind nur einzelne Zielsymptome intraoperativ zu untersuchen, womit sich der günstigste Implantationsort erst mit Latenz herausstellen würde. Denn die Reduktion der Akinese und des Tremors bei STN Stimulation stellen sich erst mit Verzögerung ein. Somit lässt sich dies intraoperativ gar nicht uneingeschränkt feststellen.

Auch aus ganz praktischen Gründen ist nicht anzunehmen, dass die beiden Vorgehensweisen zu wesentlich unterschiedlichen Ergebnissen führen sollten. Wenn man die „Ben´s Gun“ Herangehensweise (Multielektrodensystem) für die Implantation wählt, ist die Trajektwahl die entscheidende Variable für die endgültige Elektrodenposition. Die Verteilung der Trajektwahl bei den hier vorliegenden elf Patienten entspricht der in wachem Zustand operierten Patienten. Die Wahl des Trajekts unter Vollnarkose fällt zu mehr als 80% auf ein anteriores oder zentrales Trajekt. Da ein möglicher Stimulationseffekt auf den Tractus corticospinalis auch unter Vollnarkose erkannt werden kann, wurde bei einem Patienten auf ein mediales Trajekt ausgewichen. Vergleicht man die Ergebnisse mit denen in lokaler Betäubung operierter Patienten fällt eine hohe Übereinstimmung auf. Dies spricht dafür, dass in beiden Fällen, unter Vollnarkose bzw. unter einer lokalen Betäubung, das gleiche Trajekt ausgewählt werden würde. Die anderen Faktoren, die einen Einfluss auf den Implantationsort haben, z.B. die stereotaktische Planung, werden nicht durch die Wahl der Anästhesie beeinflusst. Ob sich die, zwar seltenen aber möglichen negativen THS Effekte auf Kognition und / oder Stimmung unter wachen Bedingungen tatsächlich vermeiden lassen ist sehr fraglich. Eine Allgemeinnarkose ist ohnehin für die anschließende Implantation des Impulsgenerators notwendig.

Einschränkungen der vorliegenden Studie sind, dass die Daten retrospektiv erhoben wurden und es sich hier um eine monozentrische, nicht- kontrollierte und nicht-randomisierte Auswertung handelt. Da in der gegenwärtigen Auslegung der sog. Evidenz-basierten Medizin im wesentlichen nur die zugrundeliegende Methodik eine Rolle für die Beurteilung der Güte einer Studie spielt, wird man dieser Untersuchung keinen hohen Grad an Objektivität zugestehen können und die Allgemeingültigkeit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen als unsicher einstufen müssen.

Dies trifft aber auch auf die angeführten Vergleichsstudien zu (u.a. Chen et al., 2011; Harries et al., 2011; Nakajima et al., 2011; Sutcliffe et al., 2011; Starr et al., 2009; Lefaucheur et al., 2008; Patel et al., 2007; Yamada et al., 2007; Hertel et al., 2006; Maltete et al., 2004) Es ist aber unwahrscheinlich, dass man für dieses Problem (Wachoperation vs. ITN) eine Level 1 oder A Evidenz wird herbeiführen können. Der Aufwand und die Kosten erscheinen unter den heutigen Voraussetzungen zu groß. Die klinischen Ergebnisse und die genannten operationstechnischen Bedingungen (Ben's Gun) lassen zudem, wenn überhaupt, keinen großen Unterschied zwischen beiden Vorgehen vermuten, so dass ein nicht auszuräumender Unterschied sich aktuell tatsächlich nur mit einer hohen Fallzahl nachweisen ließe. Darüber hinaus bleiben auch bei Annahme des methodischen Idealfalls (Metaanalyse mehrerer randomisierter und kontrollierter Studien höchster Güte) und nach Zugeständnis einer leichten Unterlegenheit von Operationen in Vollnarkose einige generelle Probleme ungelöst. Zum Beispiel lassen sich die durchschnittlichen Studienergebnisse nicht einfach auf individuelle Patienten übertragen, insbesondere dann, wenn diese nicht die Einschlusskriterien der zugrundeliegenden, somit nicht repräsentativen Studien erfüllen. Dies mag sogar gerade bei Parkinsonpatienten der Fall sein, bei denen ein Eingriff in Vollnarkose erwogen werden muss, da sie aufgrund besonderer Risikofaktoren von üblichen Studienpopulationen abweichen mögen. Darüber hinaus würde eine im Durchschnitt leichte Unterlegenheit von Operationen in Narkose keine Schlussfolgerungen über die postoperativen Verbesserungen in einzelnen Patienten zulassen.

Angenommen STN Operationen in Narkose erwiesen sich als (geringfügig) unterlegen, bliebe die Frage offen, ob tatsächlich die fehlende intraoperative klinischen Untersuchungen dafür verantwortlich sind oder ein Einfluss der langen Narkose bzw. bestimmter Narkotika. Die nächste Frage wäre, ob es ethisch vertretbar wäre bei einer möglichen geringfügigen Unterlegenheit von Operationen in ITN diesen Patienten deshalb eine THS zu verwehren?

Ferner mag eine multizentrische Untersuchung zwar am besten geeignet sein, eine solche Frage (LA vs. ITN) grundsätzlich und über verschiedene Vorgehensweisen und Zentren hinweg zu beantworten. Jedoch mögen die Ergebnisse stark von Zentrum zu Zentrum schwanken, was sich aus verschiedenen Vorgehensweisen ergeben kann. Dazu gehören die Operationsplanung, die sich zwischen Zentren unterscheidet, wie auch

methodische und interpretatorische Unterschiede bei den Mikroelektrodenableitungen und Teststimulationen.

Somit stellt sich die Frage, inwieweit die Auswertung eigener Daten, so wie sie in dieser Arbeit vorgenommen worden sind, zusammen mit den Ergebnissen anderer Studien hinreichend sind, um Patienten dahingehend zu beraten, dass THS Eingriffe unter Vollnarkose mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einem gleichen Ergebnis führen. Damit soll eine Allgemeinnarkose jedoch nicht als Mittel der Wahl bei THS Operationen proklamiert werden. Denn eine Vollnarkose bietet keine klaren Vorteile gegenüber dem Eingriff in wachem Zustand, außer dass er für den Patienten deutlich weniger psychisch belastend ist und unter bestimmten Umständen mehr Sicherheit bedeuten kann.

Man könnte argumentieren, dass unbehandelte Parkinsonsymptome (wie sie z.B. während der Operationen im medikamentösen Off-Zustand vorliegen) für sich alleine stark einschränkend und belastend sind. Kommt neben der allgemeinen Extremsituation der Operation im wachen Zustand noch Persönlichkeitsmerkmale wie Ängstlichkeit und / oder psychische Labilität hinzu, wird die Sicherheit, die ein Eingriff unter Vollnarkose bietet, vorstellbare Nachteile womöglich überwiegen. Es wird dem Operateur überlassen bleiben Patienten mit einer ängstlichen Persönlichkeitsstruktur, aber auch solche, die mehr oder minder eindeutig neurotische Begleitsymptome, wie z.B. Klaustrophobie, erkennen lassen, aus Vorsichtsmaßnahme unter Vollnarkose zu operieren.

Diese Arbeit kann aus den oben angeführten Gründen nicht den Anspruch erheben die Frage nach wach vs Vollnarkose bei der THS endgültig zu klären. Wir konnten allerdings zeigen, dass es unter den in diesem Zentrum vorliegenden Bedingungen möglich ist die THS auch unter Vollnarkose mit vergleichbaren Ergebnissen durchzuführen. Die MER spielt nicht nur wegen der hier aufgezeigten Möglichkeiten der Struktur- und Tiefenerkennung, auch unter Vollnarkose, eine entscheidende Rolle. Sie dient auch der weiterführenden Erforschung neuronaler Strukturen unter unterschiedlichen Bedingungen. Denn nur so werden sich in Zukunft neue Erkenntnisse bezüglich neuronaler Abläufe ergeben und sich das Verstehen über Erkrankung und Therapie verbessern lassen.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit werden die retrospektiven Auswertungen der intra- und postoperativ erhobenen Daten von elf an fortgeschrittenem idiopathischem Parkinsonsyndrom erkrankte Patienten dargestellt, die sich einer THS des Ncl. subthalamicus unter Vollnarkose (Propofol / Remifentanyl) unterzogen haben. Zum heutigen Zeitpunkt wird nach wie vor bei Parkinson die THS in wachem Zustand als „State of the Art“ angesehen. Dieses Dogma darf relativiert werden. Ähnlich wie andere Arbeiten konnten auch wir zeigen, dass unter Vollnarkose vergleichbare Ergebnisse mit der THS erzielt werden können. In den hier untersuchten Patienten stellte sich postoperativ eine Besserung der motorischen Symptome ein, was sich anhand einer signifikanten Verbesserung in der UPDRS-III widerspiegelte. Die Einnahme parkinsonrelevanter Medikamente, (LEDD konnte um durchschnittlich 45% reduziert werden, so dass die hierdurch induzierten Dyskinesien und motorischen Fluktuationen deutlich abnahmen.

Die Operation unter Vollnarkose bietet nicht nur die Möglichkeit der neurophysiologischen Ableitung, auch die klinische Beurteilung insbesondere des Tractus corticospinalis ist möglich. Andersherum ist auch in wachem Zustand die klinische Testung nicht immer ohne Einschränkung durchführbar.

Die gemessene Neuronenaktivität unter Vollnarkose zeigte charakteristische Entladungsmuster für den Thalamus, STN und SNr, die sich deutlich von den Mustern bei wachen Patienten unterscheiden. Durch neurophysiologische Ableitungen konnten die tiefen Hirnstrukturen klar identifiziert und von den sie umgebenden Strukturen abgegrenzt werden. Die THS wurde bei keinem der Patienten durch ein Fortleiten der Stimulation auf den Tractus corticospinalis eingeschränkt. Die endgültige Wahl des Implantationsortes war bei Patienten unter Vollnarkose ähnlich denen, die im wachen Zustand operiert wurden. Unsere Erkenntnisse stehen in Einklang mit den meisten anderen Studien, dass auch unter Vollnarkose eine sichere und effektvolle THS erzielt werden kann. Es bietet damit eine vergleichbare Alternative zur Durchführung in wachem Zustand, z. B. für ängstliche Patienten und für solche, für die ein Eingriff in wachem Zustand ein hohes Risiko bedeutet.

6 Abkürzungsverzeichnis

BG	Basalganglien
BI	Brust-Index
CCT	Craniale Computertomographie
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CT	Computertomographie
CV	Variationskoeffizient
DA	Dopaminagonisten
FiO ₂	bezeichnet den inspiratorischen Sauerstoffanteil / Sauerstofffraktion eines beatmeten Patienten
GABA	Gamma Amino Buttersäure
GPe	Globus pallidus pars externa
GPI	Globus pallidus pars interna
h	Stunde
Hz	Herz
IPS	Ideopathisches Parkinsonsyndrom
ISI	Interspike Intervalle
ITN	Intubationsnarkose
Kg	Kilogramm
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
kΩ	Kiloohm
LA	Lokale Anästhesie
LEDD	Levodopa equivalent daily dose
MAO	Monoaminoxidase
MCP	Midcommissuraler Punkt
MDRS	Mattis Dementia Rating Scale
mg	Milligramm
min	Minute
mm	Millimeter
MP	Membranpotential
MRT	Magnetresonanztomografie
MSN	Medium Spine neurons

MΩ	Megaohm
Ncl.	Nukleus
RCT	Randomised Controlled Trial
SNr	Substantia nigra pars reticularis
STN	Nukleus subthalamicus
THS	Tiefe Hirnstimulation
UPDRS	Unified Parkinson disease rating scale
VIM	Nukleus ventro intermedius des Thalamus
μg	Mikrogramm
μsec	Mikrosekunden

7 Literatur

Atherton, J.F., & Bevan, M.D. (2005). Ionic mechanisms underlying autonomous action potential generation in the somata and dendrites of GABAergic substantia nigra pars reticulata neurons in vitro. *J. Neurosci.* 25, 8272–8281.

Bäumer, T., Hidding, U., Hamel, W., Buhmann, C., Moll, C.K.E., Gerloff, C., Orth, M., Siebner, H.R., & Münchau, A. (2009). Effects of DBS, premotor rTMS, and levodopa on motor function and silent period in advanced Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 24, 672–676.

Benazzouz, A., Gross, C., Féger, J., Boraud, T., & Bioulac, B. (1993). Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur. J. Neurosci.* 5, 382–389.

Bergman, H., Wichmann, T., Karmon, B., & DeLong, M.R. (1994). The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J. Neurophysiol.* 72, 507–520.

Beurrier, C., Congar, P., Bioulac, B., & Hammond, C. (1999). Subthalamic nucleus neurons switch from single-spike activity to burst-firing mode. *J. Neurosci.* 19, 599–609.

Birkmayer, W., & Riederer, P. (1975). Responsibility of extrastriatal areas for the appearance of psychotic symptoms (clinical and biochemical human post-mortem findings). *J. Neural Transm.* 37, 175–182.

Böhmdorfer, D.W., Schwarzinger, P., Binder, S., Sporn, P. (2003). Vorübergehende Beseitigung des Tremors bei M. Parkinson durch Remifentanil während einer Kataraktoperation in Lokalanästhesie. *Anaesthesist* 52, 795–797.

Boucai, L., Cerquetti, D., & Merello, M. (2004). Functional surgery for Parkinson's disease treatment: a structured analysis of a decade of published literature. *Br J Neurosurg* 18, 213–222.

Chen, S.-Y., Tsai, S.-T., Lin, S.-H., Chen, T.-Y., Hung, H.-Y., Lee, C.-W., Wang, W.-H., Chen, S.-P., & Lin, S.-Z. (2011). Subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease under different anesthetic modalities: a comparative cohort study. *Stereotact Funct*

Neurosurg 89, 372–380.

Chesselet, M.F., & Delfs, J.M. (1996). Basal ganglia and movement disorders: an update. *Trends Neurosci.* 19, 417–422.

Deogaonkar, A., Deogaonkar, M., Lee, J.Y.K., Ebrahim, Z., Schubert, A. (2006). Propofol-induced dyskinesias controlled with dexmedetomidine during deep brain stimulation surgery. *Anesthesiology* 104, 1337–1339.

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

Duker, A.P., & Espay, A.J. (2013). Surgical treatment of Parkinson disease: past, present, and future. *Neurol Clin* 31, 799–808.

Fahn, S., Marsden, C.D., Goldstein, M. & Calne, D.B. (1987). Recent developments in Parkinson's disease, Vol. 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information. p 153–163, 293–304.

Fahn, S., Oakes, D., Shoulson, I., Kieburtz, K., Rudolph, A., Lang, A., Olanow, C.W., Tanner, C., & Marek, K. (2004). Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 351, 2498–2508.

Favre, J., Taha, J.M., Baumann, T., & Burchiel, K.J. (1999). Computer analysis of the tonic, phasic, and kinesthetic activity of pallidal discharges in Parkinson patients. *Surg Neurol* 51, 665–672; discussion 672–673.

Fluchere, F., Witjas, T., Eusebio, A., Bruder, N., Giorgi, R., Leveque, M., Peragut, J.-C., Azulay, J.-P., Regis, J. (2013). Controlled general anaesthesia for subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*

Folstein, M.F., Folstein, S.E., & McHugh, P.R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12, 189–198.

Foltynie, T., Zrinzo, L., Martinez-Torres, I., Tripoliti, E., Petersen, E., Holl, E., Aviles-Olmos, I., Jahanshahi, M., Hariz, M., Limousin, P. (2011). MRI-guided STN DBS in Parkinson's disease without microelectrode recording: efficacy and safety. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 82, 358–363

Gerlach, M., Reichmann, H., Riederer, P., Götz, W., & Sommer, U. (2003). *Die Parkinson-Krankheit: Grundlagen, Klinik, Therapie* (Springer).

Goetz, C.G. et al. (2003). The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. *Movement Disorders* 18, 738–750.

Goetz, C.G., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stebbins, G.T., Stern, M.B., Tilley, B.C., Dodel, R., Dubois, B., et al. (2007). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Movement Disorders* 22, 41–47.

Goetz, C.G., Tilley, B.C., Shaftman, S.R., Stebbins, G.T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M.B., Dodel, R., et al. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov. Disord.* 23, 2129–2170.

Golbe, L.I. (1998). Pallidotomy for Parkinson's disease: hitting the target? *Lancet* 351, 998–999.

Gross, R.E., Krack, P., Rodriguez-Oroz, M.C., Rezai, A.R., & Benabid, A.-L. (2006). Electrophysiological mapping for the implantation of deep brain stimulators for Parkinson's disease and tremor. *Mov. Disord.* 21 Suppl 14, S259–283.

Hamel, W., Fietzek, U., Morsnowski, A., Schrader, B., Herzog, J., Weinert, D., Pfister, G., Müller, D., Volkman, J., Deuschl, G., et al. (2003). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: evaluation of active electrode contacts. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 74, 1036–1046.

Harries, A.M., Kausar, J., Roberts, S.A.G., Mocoft, A.P., Hodson, J.A., Pall, H.S., & Mitchell, R.D. (2012). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for advanced Parkinson disease using general anesthesia: long-term results. *J. Neurosurg.* 116, 107–113.

Hernán, M.A., Takkouche, B., Caamaño-Isorna, F., & Gestal-Otero, J.J. (2002). A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 52, 276–284.

Hertel, F., Züchner, M., Weimar, I., Gemmar, P., Noll, B., Bettag, M., & Decker, C. (2006). Implantation of electrodes for deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in

advanced Parkinson's disease with the aid of intraoperative microrecording under general anesthesia. *Neurosurgery* 59, E1138; discussion E1138.

Hoehn, M.M., & Yahr, M.D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17, 427–442.

Hutchison, W.D., Allan, R.J., Opitz, H., Levy, R., Dostrovsky, J.O., Lang, A.E., & Lozano, A.M. (1998). Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 44, 622–628.

Hutchison, W.D., Lozano, A.M. (2000). Microelectrode Recordings in Movement Disorder Surgery, in: Lozano, A.M. (Ed.), *Progress in Neurological Surgery*. KARGER, Basel, pp. 103–117.

Hutchison, W.D., Lang, A.E., Dostrovsky, J.O., Lozano, A.M. (2003). Pallidal neuronal activity: implications for models of dystonia. *Ann. Neurol.* 53, 480–488.

Irifune, M., Takarada, T., Shimizu, Y., Endo, C., Katayama, S., Dohi, T., & Kawahara, M. (2003). Propofol-induced anesthesia in mice is mediated by gamma-aminobutyric acid-A and excitatory amino acid receptors. *Anesth. Analg.* 97, 424–429, table of contents.

Kleiner-Fisman, G., Herzog J., Fisman, D. N., Tamma, F., Lyons, K. E., Pahwa, R., Lang, A. E., & Deuschl, G. (2006). Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: Summary and Meta-Analysis of Outcomes. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 21 Suppl 14 290–304.

Koller, W., Vetere-Overfield, B., Gray, C., Alexander, C., Chin, T., Dolezal, J., Hassanein, R., & Tanner, C. (1990). Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Neurology* 40, 1218–1221.

Krack, P., Batir, A., Van Blercom, N., Chabardes, S., Fraix, V., Ardouin, C., Koudsie, A., Limousin, P.D., Benazzouz, A., LeBas, J.F., Benabid, A.-L., Pollak, P. (2003). Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 349, 1925–1934.

Laitinen, L.V., Bergenheim, A.T., & Hariz, M.I. (1992). Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J. Neurosurg.* 76, 53–61.

Langston, J.W., Forno, L.S., Rebert, C.S., & Irwin, I. (1984). Selective nigral toxicity after systemic administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the

squirrel monkey. *Brain Res.* 292, 390–394.

Lefaucheur, J.-P., Gurruchaga, J.-M., Pollin, B., von Raison, F., Mohsen, N., Shin, M., Ménard-Lefaucheur, I., Oshino, S., Kishima, H., Fénelon, G., et al. (2008). Outcome of bilateral subthalamic nucleus stimulation in the treatment of Parkinson's disease: correlation with intra-operative multi-unit recordings but not with the type of anaesthesia. *Eur. Neurol.* 60, 186–199.

Lettieri, C., Rinaldo, S., Devigili, G., Pauletto, G., Verriello, L., Budai, R., Fadiga, L., Oliynyk, A., Mondani, M., D'Auria, S., et al. (2012). Deep brain stimulation: Subthalamic nucleus electrophysiological activity in awake and anesthetized patients. *Clin Neurophysiol* 123, 2406–2413.

Lewis, C. J., Maier, F., Eggers, C., Pelzer, E. A., Maarouf, M., Moro, E., Zurowski, M., Kuhn, J., Woopen, C., & Timmermann, L. (2014). Parkinson's Disease Patients with Subthalamic Stimulation and Carers Judge Quality of Life Differently. *Parkinsonism & Related Disorders*. doi:10.1016

Limousin, P., Krack, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Ardouin, C., Hoffmann, D., & Benabid, A.L. (1998). Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 339, 1105–1111.

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

Lyons, M.K., Ziemba, K., & Evidente, V. (2011). Multichannel microelectrode recording influences final electrode placement in pallidal deep brain stimulation for Parkinson's disease: report of twenty consecutive cases. *Turk Neurosurg* 21, 555–558.

Machado, A.G., Deogaonkar, M., & Cooper, S. (2012). Deep brain stimulation for movement disorders: patient selection and technical options. *Cleve Clin J Med* 79 *Suppl* 2, S19–24.

Maltête, D., Navarro, S., Welter, M.-L., Roche, S., Bonnet, A.-M., Houeto, J.-L., Mesnage, V., Pidoux, B., Dormont, D., Cornu, P., et al. (2004). Subthalamic stimulation in Parkinson disease: with or without anesthesia? *Arch. Neurol.* 61, 390–392.

Marik, P.E. (2004). Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr. Pharm. Des.* 10, 3639–3649.

Mattis, S. (1976). Mental Status Examination for Organic Mental Syndrome in the Elderly Patient. In: Bellak, L. & Karasu, T.B. (Hg.), *Geriatric Psychiatry: A Handbook for Psychiatrists and Primary Care Physicians*. New York: Grunde & Stratton. 77-121.

McClelland, S. (2011). A cost analysis of intraoperative microelectrode recording during subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 26, 1422–1427.

McCormick, D.A., & Pape, H.C. (1990). Properties of a hyperpolarization-activated cation current and its role in rhythmic oscillation in thalamic relay neurones. *J. Physiol. (Lond.)* 431, 291–318.

Mehdorn, H.M., Pinsker, M.O., Volkmann, J., Hamel, W., Schrader, B., Stiller, U., Herzog, J., & Deuschl, G. (2005). Deep brain stimulation for idiopathic or secondary movement disorders. *Acta Neurochir. Suppl.* 93, 105–111.

Moll, C.K.E., Sharott, A., Hamel, W., Münchau, A., Buhmann, C., Hidding, U., Zittel, S., Westphal, M., Müller, D., & Engel, A.K. (2009). Waking up the brain: a case study of stimulation-induced wakeful unawareness during anaesthesia. *Prog. Brain Res.* 177, 125–145.

Morishita, T., Rahman, M., Foote, K.D., Fargen, K.M., Jacobson, C.E., 4th, Fernandez, H.H., Rodriguez, R.L., Malaty, I.A., Bowers, D., Hass, C.J., et al. (2011). DBS candidates that fall short on a levodopa challenge test: alternative and important indications. *Neurologist* 17, 263–268.

Moro, E, M Scerrati, L M Romito, R Roselli, P Tonali, and A Albanese. "Chronic Subthalamic Nucleus Stimulation Reduces Medication Requirements in Parkinson's Disease." *Neurology* 53, no. 1 (July 13, 1999): 85–90.

Nakajima, T., Zrinzo, L., Foltynie, T., Olmos, I.A., Taylor, C., Hariz, M.I., & Limousin, P. (2011). MRI-guided subthalamic nucleus deep brain stimulation without microelectrode recording: can we dispense with surgery under local anaesthesia? *Stereotact Funct Neurosurg* 89, 318–325.

Nelson, L.E., Guo, T.Z., Lu, J., Saper, C.B., Franks, N.P., & Maze, M. (2002). The sedative component of anesthesia is mediated by GABA(A) receptors in an endogenous

sleep pathway. *Nat. Neurosci.* 5, 979–984.

Obeso, J.A., Rodríguez-Oroz, M.C., Benitez-Temino, B., Blesa, F.J., Guridi, J., Marin, C., & Rodriguez, M. (2008). Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 23 *Suppl* 3, S548–559.

Odekerken, V.J.J., van Laar, T., Staal, M.J., Mosch, A., Hoffmann, C.F.E., Nijssen, P.C.G., Beute, G.N., van Vugt, J.P.P., Lenders, M.W.P.M., Contarino, M.F., et al. (2013). Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 12, 37–44.

Palm, G. (1981). Evidence, information, and surprise. *Biol Cybern* 42, 57–68.

Patel, N.K., Plaha, P., & Gill, S.S. (2007). Magnetic resonance imaging-directed method for functional neurosurgery using implantable guide tubes. *Neurosurgery* 61, 358–365; discussion 365–366.

Peduto, V.A., Concas, A., Santoro, G., Biggio, G., & Gessa, G.L. (1991). Biochemical and electrophysiologic evidence that propofol enhances GABAergic transmission in the rat brain. *Anesthesiology* 75, 1000–1009.

Pierce, R.C., & Vassoler, F.M. (2013). Deep brain stimulation for the treatment of addiction: basic and clinical studies and potential mechanisms of action. *Psychopharmacology (Berl.)*.

Plenz, D., & Kital, S.T. (1999). A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *Nature* 400, 677–682.

Priyadarshi, A., Khuder, S.A., Schaub, E.A., & Shrivastava, S. (2000). A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology* 21, 435–440.

Ramaker, C., Marinus, J., Stiggelbout, A.M., & van Hilten, B.J. (2002). Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 17, 867–876.

Ramlall, S., Chipps, J., Bhigjee, A.I., & Pillay, B.J. (2013). The Sensitivity and Specificity of Subjective Memory Complaints and the Subjective Memory Rating Scale, Deterioration Cognitive Observee, Mini-Mental State Examination, Six-Item Screener and Clock Drawing Test in Dementia Screening. *Dement Geriatr Cogn Disord* 36, 119–135.

Reich, M.M., Kühn, A.A., & Volkmann, J. (2013). [Deep brain stimulation : New target areas and new indications.]. *Nervenarzt*.

Ruskin, D.N., Bergstrom, D.A., Kaneoke, Y., Patel, B.N., Twery, M.J., Walters, J.R. (1999). Multisecond oscillations in firing rate in the basal ganglia: robust modulation by dopamine receptor activation and anesthesia. *J. Neurophysiol.* 81, 2046–2055.

Schmidt, R., Freidl, W., Fazekas, F., Reinhart, B., Grieshofer, P., Koch, M., Eber, B., Schumacher, M., Polmin, K., & Lechner, H. (1994). The Mattis Dementia Rating Scale Normative data from 1,001 healthy volunteers. *Neurology* 44, 964–964.

Shi, L.-H., Luo, F., Woodward, D.J., & Chang, J.-Y. (2006). Basal ganglia neural responses during behaviorally effective deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in rats performing a treadmill locomotion test. *Synapse* 59, 445–457.

Starr, P.A., Christine, C.W., Theodosopoulos, P.V., Lindsey, N., Byrd, D., Mosley, A., Marks, W.J. (2002). Implantation of deep brain stimulators into the subthalamic nucleus: technical approach and magnetic resonance imaging-verified lead locations. *J. Neurosurg.* 97, 370–387.

Starr, P.A., Martin, A.J., Ostrem, J.L., Talke, P., Levesque, N., & Larson, P.S. (2010). Subthalamic nucleus deep brain stimulator placement using high-field interventional magnetic resonance imaging and a skull-mounted aiming device: technique and application accuracy. *J. Neurosurg.* 112, 479–490.

Sterio, D., Zonenshayn, M., Mogilner, A.Y., Rezai, A.R., Kiproviski, K., Kelly, P.J., Beric, A. (2002). Neurophysiological refinement of subthalamic nucleus targeting. *Neurosurgery* 50, 58–67; discussion 67–69.

Stern, M.B., Follett, K.A., & Weaver, F.M. (2013). Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes; turning tables: should GPI become the preferred DBS target for Parkinson disease? Author response. *Neurology* 80, 225.

Surmeier, D.J., Mercer, J.N., & Chan, C.S. (2005). Autonomous pacemakers in the basal ganglia: who needs excitatory synapses anyway? *Current Opinion in Neurobiology* 15, 312–318.

Sutcliffe, A.J., Mitchell, R.D., Gan, Y.C., Mocoft, A.P., & Nightingale, P. (2011).

General anaesthesia for deep brain stimulator electrode insertion in Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien)* 153, 621–627.

Svennilson, E., Torvik, A., Lower, R., & Leksell, L. (1960). Treatment of parkinsonism by stereotactic thermolesions in the pallidal region. A clinical evaluation of 81 cases. *Acta Psychiatr Scand* 35, 358–377.

Tao, J., Nunery, W., Kresovsky, S., Lister, L., Mote, T. (2008). Efficacy of fentanyl or alfentanil in suppressing reflex sneezing after propofol sedation and periocular injection. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 24, 465–467.

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

Troche, M.S., Brandimore, A.E., Foote, K.D., & Okun, M.S. (2013). Swallowing and deep brain stimulation in Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism Relat. Disord.* 19, 783–788.

Turner, T.H., & Hinson, V. (2013). Mattis Dementia Rating Scale Cutoffs Are Inadequate for Detecting Dementia in Parkinson's Disease. *Applied Neuropsychology: Adult* 20, 61–65.

Tykocki, T., Szalecki, K., Koziara, H., Nauman, P., & Mandat, T. (2013). Quality of life and depressive symptoms in Parkinson's disease after subthalamic deep brain stimulation: a 2-year follow-up study. *Turk Neurosurg* 23, 379–384.

Valdeoriola, F., Puig-Junoy, J., Puig-Peiró, R., & Workgroup of the SCOPE study (2013). Cost analysis of the treatments for patients with advanced Parkinson's disease: SCOPE study. *J Med Econ* 16, 191–201.

Venkatraghavan, L., Luciano, M., & Manninen, P. (2010). Review article: anesthetic management of patients undergoing deep brain stimulator insertion. *Anesth. Analg.* 110, 1138–1145.

Warnke, P.C. (2014). Deep brain stimulation surgery under general anaesthesia with microelectrode recording: the best of both worlds or a little bit of everything? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* jnnp–2014–307745.

Weaver, F., Follett, K., Hur, K., Ippolito, D., & Stern, M. (2005). Deep Brain Stimulation

in Parkinson Disease: A Metaanalysis of Patient Outcomes. *Journal of Neurosurgery* 103, no. 6. 956–67.

Weaver, F.M., Stroupe, K.T., Cao, L., Holloway, R.G., Vickrey, B.G., Simuni, T., Hendricks, A., & Ippolito, D. (2012). Parkinson's disease medication use and costs following deep brain stimulation. *Mov. Disord.* 27, 1398–1403.

Wojtecki, L., Südmeyer, M. & Schnitzler A. (2009) Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms. In: *aerztblatt.de (Archiv)*. Stand 24. April 2009.

Yamada, K., Goto, S., Kuratsu, J.-I., Matsuzaki, K., Tamura, T., Nagahiro, S., Murase, N., Shimazu, H., & Kaji, R. (2007). Stereotactic surgery for subthalamic nucleus stimulation under general anesthesia: a retrospective evaluation of Japanese patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 13, 101–107.

Ying, S.-W., & Goldstein, P.A. (2005). Propofol suppresses synaptic responsiveness of somatosensory relay neurons to excitatory input by potentiating GABA(A) receptor chloride channels. *Mol Pain* 1, 2.

8 Anhang

8.1 Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil III

18. Sprache

- 0. Normal
- 1. Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/oder Volumen
- 2. Monoton, verwaschen, aber verständlich; mäßig behindert
- 3. Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen
- 4. Unverständlich

19. Gesichtsausdruck

- 0. Normal
- 1. Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales "Pokergesicht" sein
- 2. Leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdruckes
- 3. Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet
- 4. Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck; Lippen stehen um 7 mm auseinander

20. Ruhetremor (jeweils für Gesicht, rechte Hand, linke Hand, rechten Fuß und den linken Fuß ermitteln)

- 0. Keine
- 1. Leicht und selten vorhanden
- 2. Geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend auftretend
- 3. Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden
- 4. Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden

21. Aktions- oder Haltungstremor der Hände (separat für rechts und links erheben)

- 0. Fehlt
- 1. Leicht; bei Bewegung vorhanden
- 2. Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhande

3. Mäßige Amplitude, bei Beibehalten der Haltung und bei Bewegung vorhanden
4. Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend

22. Rigidität (Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten. Zahnradphänomen kann ignoriert werden. Es werden jeweils Nacken, rechte obere Extremität, linke obere Extremität, rechte untere Extremität, linke untere Extremität untersucht)

0. Fehlt

1. Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen
2. Leicht bis mäßig
3. Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht
4. Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen

23. Fingerklopfen

(Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger. Prüfung jeweils rechts und links).

0. Normal

1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden
3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen
4. Kann die Aufgabe kaum ausführen

24. Handbewegungen

(Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert. Jeweils rechts und links ermitteln).

0. Normal

1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude
2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden

3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen

4. Kann die Aufgabe kaum ausführen

25. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände

(Pronation-Supinationsbewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig. Wird für jede Hand einzeln beurteilt.)

0. Normal

1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude

2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden

3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen

4. Kann die Aufgabe kaum ausführen

26. Agilität der Beine

(Der Patient klopft in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll mindestens 7,5 cm betragen.)

0. Normal

1. Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude

2. Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden

3. Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen

4. Kann die Aufgabe kaum ausführen

27. Aufstehen vom Stuhl

(Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradelehnigen Holz- oder Metallstuhl aufzustehen).

0. Normal

1. Langsam; kann mehr als einen Versuch benötigen

2. Stößt sich an den Armlehnen hoch

3. Neigt zum Zurückfallen und muss es eventuell mehrmals versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen

4. Kann ohne Hilfe nicht aufstehen

28. Haltung

0. Normal aufrecht

1. Nicht ganz aufrecht, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei einem älteren Menschen normal sein

2. Mäßig vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, kann leicht zu einer Seite geneigt sein

3. Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose; kann mäßig zu einer Seite geneigt sein

4. Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung

29. Gang

0. Normal

1. Geht langsam, kann einige kurze Schritte schlurfen, jedoch keine Festination oder Propulsion

2. Gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; eventuell leichtes Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion

3. Starke Gehstörung, benötigt Hilfe

4. Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe

30. Haltungsverstabilität

(Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten; der mit geöffneten Augen und leicht auseinanderstehenden Füßen geradesteht. Der Patient ist darauf vorbereitet).

0. Normal

1. Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus

2. Fehlen einer Haltungsverstärkung; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde

3. Sehr instabil; neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren

4. Kann nicht ohne Unterstützung stehen

31. Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers

(Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringe Bewegungsamplitude und allgemeine Bewegungsarmut)

0. Keine

1. Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein. Möglicherweise herabgesetzte Amplitude

2. Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind. Alternativ auch herabgesetzte Amplitude

3. Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude

4. Ausgeprägte Verlangsamung, Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude

9 Danksagung

Danken möchte ich zuerst Herrn PD Dr. Wolfgang Hamel, der durch seinen Input in Form von Anregungen und Verbesserungsvorschlägen die Arbeit mitgeformt hat. Seine Tür stand immer offen! Auch meinem Vater danke für Korrekturen und Ratschläge.

Besonders hervorheben möchte ich die Patienten, ohne die eine derartige Arbeit selbstverständlich nicht durchführbar wäre. Vielen Dank für Ihre Bereitschaft!

Dank gebührt ebenso Herrn und Frau Dr. Oehlwein aus Gera, sowie Herrn Dr. Alessandro Gulberti, die mich in der Datenerhebung so selbstverständlich unterstützt haben.

Last but not least Dank an Dr. Christian Moll aus der Neurophysiologie. Seine selbstlose Bereitschaft mich in die Geheimnisse der neurophysiologischen Ableitungen einzuführen, sie mir zu erklären und damit näher zu bringen, sein Angebot seine Daten für dieser Arbeit zur Verfügung zu stellen sucht seines gleichen. Christian, Danke!

10 Lebenslauf

Profil

geboren am 25. September 1970 in Innsbruck, Österreich

aufgewachsen in Innsbruck, Österreich; Hamburg, Deutschland; Berkeley, USA; Rio de Janeiro, Brasilien

weitere mehrmonatige Auslandsaufenthalte in Spanien, USA und Italien

Berufserfahrung

1999-2001 Medizinische Redaktion, NetDoktor, Wien

2001-2002 Projektmanagement, NetDoktor, Wien

2002-2003 Projektmanagement, Netcare, Wien

2004-2007 Assistenz der Projektleitung, DePuy Orthopaedics, Hamburg

seit 2007 Assistenzarzt und wiss. Mitarbeiter, UKE, Hamburg

Klinik und Poliklinik Neurochirurgie, Leitung Prof. Dr. M. Westphal

seit 2013 Mitarbeiter der Arbeitsgruppe für spinale Neurochirurgie

2014 Facharzt für Neurochirurgie

Bildung

1990-1993 TU Harburg, Hamburg-Harburg - Maschinenbaustudium

1994-2001 Univ. Wien - Psychologiestudium, Abschluss Mag.rer.nat

1999-2002 Univ. Wien - Medizinstudium, Abschluss des ersten Abschnitts

2003-2007 Univ. Klinikum Eppendorf, Hamburg - Medizinstudium, Abschluss Juni 2007

2014 Promotion eingereicht

Mitgliedschaften

Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)

Mitglied der Deutschen Wirbelsäulengesellschaft (DWG)

Mitglied im Jungen Forum der DWG

Kenntnisse

Akupunkturausbildung über die Deutsche Ärztegesellschaft für Akupunktur (DäGfA)
diverse Weiterbildungskurse - Deep Brain Stimulation, Ausbildungszyklus Basiszertifikat
der Deutschen Wirbelsäulengesellschaft, intraoperatives Neuromonitoring,
Neurophysiologie
Sprachen - Englisch fließend in Sprache und Schrift, Grundkenntnisse Spanisch,
Italienisch

11 Publikation der Dissertation

STN Stimulation in General Anaesthesia: Evidence Beyond 'Evidence-Based Medicine'

Christian K.E. Moll, Sebastian Payer, Alessandro Gulberti, Andrew Sharrott, Simone Zittel, Kai Boelmans, Johannes Köppen, Christian Gerloff, Manfred Westphal, Andreas K. Engel, Christian Oehlwein, Carsten Buhmann, and Wolfgang Hamel

Abstract Awake surgery is regarded mandatory for optimal electrode implantation into the subthalamic nucleus (STN) for deep brain stimulation (DBS) in Parkinson's disease (PD). However, this is questionable since general anaesthesia (GA) does not preclude intraoperative microrecordings and clinical evaluation of, for example, current spread to the corticospinal tract. In addition, even in the awake state, clinical testing is not without limitations. We report on intra- and postoperative findings in 11 patients suffering from advanced PD who were operated under GA (propofol/remifentanyl). The activity of STN neurons under GA was characterized by excessive burst discharges that differed fundamentally from the irregular tonic patterns observed in the STN of awake patients. In all patients, we obtained improved motor symptoms and reduced levodopa-induced dyskinesias and motor fluctuations, which was associated with a reduction in the levodopa equivalent daily dose. Therapeutic DBS was not limited by current spread to the corticospinal tract in any of the patients. The trajectories chosen for electrode implantation in GA compared well to awake surgery. Our results indicate that STN surgery in GA can be performed in a safe manner. It can be offered to anxious patients, and

represents a viable option when awake surgery bears a risk for the patient.

Keywords Deep brain stimulation • Subthalamic nucleus • STN stimulation • Parkinson's disease • General anaesthesia • Microelectrode recordings

Introduction

It is argued that awake surgery is a prerequisite in the search for the 'optimal' target during STN electrode implantation in Parkinson's disease. This is put into perspective if we consider that the so-called 'optimal' target is merely the *best possible* target, i.e., surgery often aims at identifying a trajectory which is the closest to the presumed 'optimal' target (Fig. 1). Furthermore, there may be fewer advantages to awake surgery than commonly claimed because: (1) microelectrode recordings can be performed in GA, (2) intraoperative testing, mostly rigidity, is subjective and may be biased, e.g., towards frequently implanted trajectories, (3) the level of rigidity is constantly waning during intraoperative testing due to microlesioning effects and poorly-understood carry-over effects, making comparative rating of different trajectories difficult, (4) some patients reveal minor rigidity at surgery and rigidity cannot be reliably provoked on a constant level, (5) two trajectories may be equally efficient, (6) side-effects, such as those associated with current spread to the internal capsule can also be detected under GA, (7) the examination of speech in the surgical setting is subjective, and influenced by the severity of the OFF medication state, vigilance, and other circumstances such as dry mouth, and intraoperative testing is not sensitive with respect to daily conversation, (8) the effect of DBS on important symptoms, such as gait and akinesia, cannot be properly tested intraoperatively, and (9) overall patient cooperation in the OFF medication state is often limited. These arguments challenge the concept that awake surgery is mandatory for STN electrode implantation.

C.K.E. Moll, MD, A. Gulberti, A. Sharrott, PhD,
and A.K. Engel, MD, PhD
Department of Neurophysiology and Pathophysiology,
Center of Experimental Medicine, University Medical Center
Hamburg-Eppendorf, Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Germany

S. Payer, MD, J. Köppen, MD, M. Westphal, MD, and W. Hamel, MD (✉)
Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,
Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Germany
e-mail: whamel@uke.uni-hamburg.de; whamel@uke.de

S. Zittel, MD, K. Boelmans, MD, C. Gerloff, MD, and C. Buhmann, MD
Department of Neurology,
University Medical Center Hamburg-Eppendorf,
Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Germany

C. Oehlwein, MD
Praxis für Neurologie und Psychiatrie, Lasurstrasse 27,
07551 Gera, Germany

G. Nikkhah and M. Pinski (eds.), *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, Acta Neurochirurgica Supplement, Vol. 117,
DOI 10.1007/978-3-7091-1482-7_4, © Springer-Verlag Wien 2013

19

12 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: