

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Kopf- und Neurozentrum/ Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie

Prof. Dr. Manfred Westphal

## **Patientenbelastung während Langzeit-Wachoperationen in der funktionellen Neurochirurgie (Tiefe Hirnstimulation zur Behandlung von Bewegungsstörungen)**

**Dissertation**

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

vorgelegt von:

Johanna Sigrid Inge Sieger

aus Karlsruhe

Hamburg 2018

**Angenommen von der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 28.06.2019**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Wolfgang Hamel**

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

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Arbeitshypothese und Fragestellung</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>2</b>
2.1	Epidemiologie der Parkinsonerkrankung .....	2
2.2	Funktionen der Basalganglien .....	2
2.3	Symptome und Verlauf der Parkinsonerkrankung .....	3
2.4	Operative Therapieoptionen beim IPS.....	4
2.5	Evidenz für die THS und Langzeiteffekte bei der Behandlung von Patienten mit IPS .....	5
2.6	THS zur Behandlung von Patienten mit IPS in früheren Erkrankungsstadien .....	7
2.7	Zielgebiete der THS bei Patienten mit IPS .....	7
2.8	Nebenwirkungen der THS bei Patienten mit IPS .....	9
2.9	Prädiktoren für den Erfolg der THS bei Patienten mit IPS.....	10
2.10	THS bei älteren Patienten mit IPS .....	11
2.11	THS bei Patienten mit ET und mit Dystonie.....	11
2.12	Narkoseführung bei der THS.....	14
2.13	Wachoperationen in der Neurochirurgie .....	16
2.14	Erfassung subjektiver Patientenbelastung .....	17
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>20</b>
3.1	Datenerhebung und Operationsablauf.....	20
3.2	Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die intraoperative Belastung.....	22
3.3	Patientenkollektiv .....	23
3.4	Auswertung mit SPSS .....	26
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>30</b>
4.1	Vergleich der drei Krankheitsbilder: IPS, ET und Dystonie .....	30
4.1.1	Intraoperative Belastung bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie.....	30
4.1.2	Verlauf der Vitalparameter bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie.....	32
4.1.3	Verlauf der Remifentanilgabe bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie .....	34
4.1.4	Operationsdauer bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie.....	35

4.1.5	Einflussgrößen der intraoperativen Belastung im gemischten linearen Modell bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie .....	35
4.2	Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären .....	36
4.2.1	Intraoperative Belastung bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären.....	36
4.2.2	Verlauf der Vitalparameter bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären.....	38
4.2.3	Verlauf der Remifentanilgabe bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären .....	40
4.2.4	Operationsdauer bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären.....	41
4.2.5	Einflussgrößen der intraoperativen Belastung im gemischten linearen Modell bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären.....	41
4.3	Kollektiv der Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer .....	43
4.3.1	Intraoperative Belastung bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer .....	44
4.3.2	Verlauf der Vitalparameter bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer .....	46
4.3.3	Verlauf der Remifentanilgabe bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer.....	48
4.3.4	Operationsdauer bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer .....	49
4.4	Kollektiv der Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten .....	49
4.4.1	Intraoperative Belastung bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten.....	50
4.4.2	Verlauf der Vitalparameter bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten.....	52
4.4.3	Verlauf der Remifentanilgabe bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten .....	53
4.4.4	Operationsdauer bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten.....	56

4.5	Kollektiv der weiblichen Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Herkunft der Patienten.....	56
4.5.1	Intraoperative Belastung bei weiblichen Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Herkunft der Patienten .....	57
4.5.2	Verlauf der Vitalparameter bei weiblichen Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Herkunft der Patienten .....	58
4.5.3	Verlauf der Remifentanilgabe bei weiblichen Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Herkunft der Patienten....	59
4.5.4	Operationsdauer bei weiblichen Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Herkunft der Patienten.....	60
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>61</b>
5.1	Erhebung der subjektiven Patientenbelastung bei neurochirurgischen Wachoperationen .....	61
5.2	Patientenbelastung in Abhängigkeit von der Diagnose.....	62
5.3	Patientenbelastung in Abhängigkeit von der Operationsphase .....	62
5.4	Klinische Relevanz statistischer Signifikanz .....	64
5.5	Patientenbelastung in Abhängigkeit von der Operationsdauer .....	64
5.6	Patientenbelastung in Abhängigkeit von der Remifentanilgabe des vorherigen Operationsschrittes .....	65
5.7	Patientenbelastung in Abhängigkeit von den Vitalparametern .....	68
5.8	Patientenbelastung beim IPS in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer.....	69
5.9	Patientenbelastung bei weiblichen Patienten mit IPS in Abhängigkeit von der Herkunft .....	70
5.10	Limitationen der Studie.....	70
5.11	Schlussfolgerung.....	72
5.12	Ausblick: Was sollte in zukünftigen Studien noch untersucht werden? .....	73
5.13	Zusammenfassung.....	74
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>76</b>
<b>7</b>	<b>Summary.....</b>	<b>77</b>
<b>8</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>I</b>
8.1	95% Konfidenzintervalle der Mittelwerte der Belastung bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie .....	I

8.2	Belastungsverlauf bei Patienten mit einer reduzierten Belastung in der zweiten Hemisphäre.....	IV
8.3	Normierte Belastung bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie.....	V
8.4	Verlauf der Vitalparameter bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie.....	VI
8.5	Dauer der Operationsphasen bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie .....	VIII
8.6	Paarweiser Vergleich der Operationsschritte im gemischten linearen Modell bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie .....	X
8.7	Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie	XI
8.8	Normierte Belastung bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären.....	XIV
8.9	Verlauf der Vitalparameter bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären.....	XV
8.10	Verlauf der Remifentanilgabe bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären.....	XVI
8.11	Paarweiser Vergleich der Operationsschritte im gemischten linearen Modell bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären .....	XVII
8.12	Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären .....	XVIII
8.13	Verlauf der Vitalparameter bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer .....	XIX
8.14	Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer.....	XXI
8.15	Verlauf der Vitalparameter bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten.....	XXIII
8.16	Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten .....	XXV
8.17	Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei weiblichen Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Herkunft .....	XXVII

<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>XXIX</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>XLVIII</b>
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>XLIX</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>L</b>

## Abkürzungsverzeichnis

CAPSIT-PD	Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson´s Disease
CT	Computertomographie
DBS	Deep-Brain Stimulation
DT	Distress Thermometer
ET	Essentieller Tremor, Essential Tremor
GPe	Globus pallidus pars externa
GPi	Globus pallidus pars interna
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PD	Parkinson´s Disease
PDQ-39	Parkinson´s Disease Questionnaire
PPN	Nucleus pedunculopontinus
PSA	posterior subthalamic area
SNc	Substantia nigra pars compacta
SNr	Substantia nigra pars reticulata
SPSS	Statistical Package for the Social Science
STN	Nucleus subthalamicus
THS	Tiefe Hirnstimulation
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
UPDRS	Unified Parkinson´s Disease Rating Scale
VAS	Visuelle Analogskala
VIM	ventraler intermediärer Thalamus

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Adaptation des Stressthermometers nach Mehnert et al. 2006b .....	20
Abbildung 2: Mittelwerte der Belastung bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie .....	30
Abbildung 3: 95%-Konfidenzintervalle der Mittelwerte der Belastung bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie .....	31
Abbildung 4: Mittelwerte der Herzfrequenzen bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie .....	33
Abbildung 5: Mittelwerte der Remifentanilgabe bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie.....	34
Abbildung 6: 95%-Konfidenzintervalle der Mittelwerte der Belastung bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären .....	37
Abbildung 7: Mittelwerte des systolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären .....	39
Abbildung 8: Mittelwerte des diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären .....	40
Abbildung 9: Belastung und Remifentanilgabe bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären .....	43
Abbildung 10: Mittelwerte der Belastung bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer .....	45
Abbildung 11: Mittelwerte des systolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer .....	47
Abbildung 12: Mittelwerte der Remifentanilgabe bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer .....	49
Abbildung 13: Mittelwerte der Belastung bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten .....	51
Abbildung 14: Mittelwerte des systolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten .....	53
Abbildung 15: Mittelwerte der Remifentanilgabe bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten .....	54
Abbildung 16: Belastungsverlauf und Remifentanilgabe bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten (Subgruppe „awake“) .....	55

Abbildung 17: Belastungsverlauf und Remifentanilgabe bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten (Subgruppe „sleep“)	56
Abbildung 18: Mittelwerte der Belastung bei weiblichen Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Herkunft	58
Abbildung 19: Mittelwerte der Remifentanilgabe bei weiblichen Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Herkunft	59
Abbildung 20: 95%-Konfidenzintervalle der Mittelwerte der Belastung bei Patienten mit IPS . I	
Abbildung 21: 95%-Konfidenzintervalle der Mittelwerte der Belastung bei Patienten mit ET . II	
Abbildung 22: 95%-Konfidenzintervalle der Mittelwerte der Belastung bei Patienten mit Dystonie	III
Abbildung 23: Belastungsverläufe bei Patienten mit einer reduzierten Belastung bei der als zweites operierten rechten Hemisphäre (n=7)	IV
Abbildung 24: Mittelwerte der normierten Belastung bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie V	
Abbildung 25: Mittelwerte des systolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie	VI
Abbildung 26: Mittelwerte des diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie	VII
Abbildung 27: Mittelwerte der normierten Belastung bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären	XIV
Abbildung 28: Mittelwerte der Herzfrequenzen bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären	XV
Abbildung 29: Mittelwerte der Remifentanilgabe bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären	XVI
Abbildung 30: Mittelwerte der Herzfrequenzen bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer	XIX
Abbildung 31: Mittelwerte des diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer	XX
Abbildung 32: Mittelwerte der Herzfrequenzen bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten	XXIII
Abbildung 33: Mittelwerte des diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten	XXIV

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Operationsschritte bei der THS zur Behandlung von Bewegungsstörungen.....	21
Tabelle 2: Paarweiser Vergleich der Operationsschritte bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie .....	36
Tabelle 3: Paarweiser Vergleich der Operationsschritte bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären.....	42
Tabelle 4: Anzahl der angegebenen Belastungswerte pro Operationsschritt bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand der Patienten .....	51
Tabelle 5: Dauer der Operationsphasen bei der THS zur Behandlung von Bewegungsstörungen.....	VIII
Tabelle 6: Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS (n=67).....	XI
Tabelle 7: Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit ET (n=12).....	XII
Tabelle 8: Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit Dystonie (n=11).....	XIII
Tabelle 9: Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären (n=41).....	XVIII
Tabelle 10: Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären mit einer Erkrankungsdauer von maximal elf Jahren (n=22).....	XXI
Tabelle 11: Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären mit einer Erkrankungsdauer von mehr als elf Jahren (n=19).....	XXII
Tabelle 12: Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären bei Patienten der Subgruppe „awake“ (n=31).....	XXV
Tabelle 13: Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären bei Patienten der Subgruppe „sleep“ (n=10).....	XXVI

Tabelle 14: Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patientinnen mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Herkunft, Subgruppe „Oehlwein“ (n=10) ..... XXVII

Tabelle 15: Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patientinnen mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Herkunft, Subgruppe „Nicht-Oehlwein“ (n=10) ..... XXVIII

# 1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Seit einigen Jahren werden am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf bei Patienten mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS), Essentiellem Tremor (ET) und Dystonie erfolgreich stereotaktische Wachoperationen durchgeführt. Da zur optimalen Platzierung der Elektroden die aktive Mitarbeit der Patienten benötigt wird, wird bei einem Großteil der Patienten diese lang dauernde stereotaktische Tiefe Hirnstimulation (THS) unter Lokalanästhesie durchgeführt. Bisher gibt es kaum Studien, die sich mit der subjektiven Patientenwahrnehmung bei diesen neurochirurgischen Wachoperationen beschäftigen.

Im Rahmen meiner Dissertation soll analysiert werden, von welchen Faktoren die intraoperativ wahrgenommene Belastung der Patienten bei der THS abhängt. Als mögliche Einflussfaktoren werden psychosoziale und demographische Faktoren wie das Alter des Patienten, das Geschlecht und die Herkunft sowie krankheitsspezifische Parameter, zu denen die Erkrankungsdauer, der Hoehn- und Yahr-Score und der UPDRS-Score gehören, betrachtet. Außerdem werden als operationsbezogene Parameter die Operationsdauer, der Medikamentenbedarf, der Blutdruck, die Herzfrequenz und die Operationsphase in die Analysen mit einbezogen. Um diejenigen Faktoren zu identifizieren, die sich auf das intraoperativ wahrgenommene Belastungs- und Stressniveau auswirken, werden die Patienten während der Operation zu 21 verschiedenen Zeitpunkten nach ihrer Belastung auf einer Skala von null bis zehn befragt. Dabei bedeutet ein Wert von null „keine Belastung / kein Stress“ und ein Wert von zehn „größte vorstellbare Belastung / größter vorstellbarer Stress“. Untersucht werden soll schwerpunktmäßig das Krankheitsbild des IPS, aber auch die Frage, ob die Wahrnehmung solcher stereotaktischer Wachoperationen in Abhängigkeit vom Krankheitsbild differiert, soll überprüft werden. Hieraus sollen Rückschlüsse für die Durchführung der Operationen und die Patientenbetreuung abgeleitet werden.

Kann bereits präoperativ vorhergesagt werden, bei welchen Patienten mit einer besonders hohen intraoperativen Belastung gerechnet werden muss? Unterscheidet sich diese subjektive intraoperative Patientenbelastung in Abhängigkeit vom Krankheitsbild? Wir wollen diejenigen Faktoren, die die intraoperative subjektive Patientenbelastung bei neurochirurgischen Wachoperationen zur Behandlung von Bewegungsstörungen hauptsächlich beeinflussen, identifizieren. Die Erkenntnisse sollen zum einen bei der Patientenauswahl und der Operationsplanung, zum anderen intraoperativ bei der Patientenbetreuung genutzt werden. Hiermit sollen optimale Ergebnisse bei der THS zur Behandlung von Bewegungsstörungen bei gleichzeitig größtmöglichem Patientenkomfort erreicht werden.

## **2 Einleitung**

„Teuflisches Geratter. Kreischend, mit immer schnellerem Pfeifen, immer schneller und lauter und höher schrillend dringt ein riesiger Stahlbohrer in meinen Schädel. [...] Mein Kopf dröhnt und heult wie der Resonanzkasten eines plötzlich angelassenen Motors mit tausend Pferdestärken, ein höllisches Donnergetöse, eine Erderschütterung, wie soll man das aushalten? Ich finde gar keine Zeit zu bemerken, ob es schmerzt. [...] Meine Arme und Beine sind völlig taub – warum lockern sie nicht die Riemen, nur ein bisschen, nur um eine Idee. Denken sie, ich würde um mich schlagen oder den Tisch umstürzen? Dummheit! Sie ersticken ... meine Gliedmaßen ersticken mir [...] wie lange dauert dieses Herumstöbern in meinem Kopf noch“ (Karinthy 1986). Mit diesen Worten beschrieb Frigyes Karinthy seine Eindrücke und Gedanken, als er im wachen Zustand eine neurochirurgische Tumorentfernung erlebte. Ähnlich könnte auch ein Patient, der sich im wachen Zustand einer stereotaktischen THS unterzieht, seine Erlebnisse schildern.

### **2.1 Epidemiologie der Parkinsonerkrankung**

Das IPS ist nach Morbus Alzheimer die zweithäufigste Erkrankung mit neurodegenerativen Veränderungen im zentralen Nervensystem (Guttmacher et al. 2003). Hauptrisikofaktor für das Auftreten der Parkinsonerkrankung ist neben einem gewissen Einfluss endogener sowie Umweltfaktoren das zunehmende Alter (VanItallie 2008). Meist tritt die Erkrankung in der sechsten Lebensdekade zum ersten Mal auf (Masuhr et al. 2013). Im Zeitraum von 2005 bis 2030 wird sich die Zahl der Erkrankten mit IPS in den bevölkerungsreichsten Ländern der Welt verdoppeln, womit 2030 schätzungsweise 8,7 bis 9,3 Millionen Menschen von der Erkrankung betroffen sein werden (Dorsey et al. 2007).

### **2.2 Funktionen der Basalganglien**

Bei der Parkinsonerkrankung ist der Funktionskreis der Basalganglien, bestehend aus dem Striatum mit Nucleus caudatus und Putamen, dem Globus pallidus pars externa (GPe) und pars interna (GPi), dem Nucleus subthalamicus (STN) sowie der Substantia nigra pars compacta (SNc) und pars reticulata (SNr), betroffen (Obeso et al. 2008). Pathophysiologisch liegt dem Krankheitsbild eine Degeneration nigrostriataler dopaminergener Neurone in der SNc zugrunde (Masuhr et al. 2013). Diese projizieren beim gesunden Menschen zum Striatum und beeinflussen die Neurone des direkten „bewegungsfördernden“ Pfades über Dopamin D1-Rezeptoren mit einem erregenden Effekt und die des indirekten „bewegungshemmenden“ Pfades über Dopamin D2-Rezeptoren mit einem hemmenden Effekt, sodass insgesamt eine Fazilitierung der Bewegung ermöglicht wird (Fahn et al. 2011). Die Basalganglien beeinflussen somit das motorische Output (Fahn et al. 2011). Beim Wegfall dieser Projektionen fehlt der bewegungsfördernde Effekt des Dopamins und es kommt zur Überaktivität des indirekten bewegungshemmenden Pfades (Fahn et al. 2011). Beim hyperten-hypokinetischen

Krankheitsbild des IPS sind neben Dopamin auch weitere Neurotransmittersysteme betroffen: Die Reduktion der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin wird mit für die auftretenden Depressionen verantwortlich gemacht, die von Acetylcholin für die Demenz (Masuhr et al. 2013).

Neben den motorischen Funktionen werden den Basalganglien weitere Aufgaben zugeschrieben: Hierzu gehören unter anderem kognitive Fähigkeiten wie Gedächtnis und Lernen (Graybiel 1995, Graybiel 2005), Entscheidungsfindung und Planung (Houk und Wise 1995, Frank et al. 2007), Aufmerksamkeit (Teicher et al. 2000) sowie Sprachproduktion und -verständnis (Fabbro et al. 1996, Kotz et al. 2009, Paulmann et al. 2011).

### **2.3 Symptome und Verlauf der Parkinsonerkrankung**

Zu den Kardinalsymptomen des IPS zählen Akinese/Bradykinese, Ruhetremor, Rigor und posturale Instabilität (Masuhr et al. 2013). Benannt wurde die Erkrankung nach James Parkinson, der sie 1817 als „Shaking Palsy“ beschrieb (Parkinson 1817). Dabei beschreibt der Begriff „Shaking“ (Zittern) den für das IPS typischen Ruhetremor sowie die unwillkürliche Gangbeschleunigung und der Begriff „Palsy“ (Lähmung) hypokinetische Aspekte wie Bradykinese und Rigor (Parkinson 1817, Parkinson 2002).

Neben diesem motorischen Beschwerdekomples umfasst die Parkinsonerkrankung ein vielschichtiges Bild nicht-motorischer Beeinträchtigungen: Dieser Bereich umfasst autonome Störungen wie Hypersalivation, Hyperhidrosis, orthostatische Hypotonie, Miktionsstörungen, imperativen Harndrang, Obstipation und erektile Dysfunktion. Im Verlauf der Erkrankung treten psychiatrische Störungen wie Depression, Affektlabilität, Angst, Demenz und Halluzinationen sowie Schlafstörungen, Riechstörungen, Seborrhö und Schmerzen - vor allem des Bewegungsapparates - auf (Brandt et al. 2012, Donaldson et al. 2012).

Die initial sehr wirksame Besserung der Parkinsonerkrankung wird häufig als sogenannte „Honeymoon“-Phase bezeichnet, weil die motorischen Symptome durch eine entsprechende Medikation zunächst gut kontrollierbar sind: Dopamin-D2-Rezeptor-Agonisten, Monoaminoxidase-B-Hemmer, N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonisten, Muskarinrezeptorantagonisten und Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitoren werden eingesetzt und durch Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie als nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen sowie Medikamente zur Behandlung der später bei den Patienten oftmals hinzukommenden Depression und Demenz ergänzt. Am Ende der „Honeymoon“-Phase, die sich durch eine gute Behandelbarkeit der Symptome auszeichnet, ist es zunehmend nicht mehr möglich, ohne zusätzliche, oftmals stark beeinträchtigende Nebenwirkungen eine suffiziente Behandlung der Parkinsonerkrankung zu gewährleisten. Das klinische Bild wird vermehrt geprägt durch Off-Phasen, Wirkungsschwankungen (On/Off-Fluktuationen) und Dyskinesien, Nebenwirkungen der zur Behandlung der

Parkinsonerkrankung eingesetzten Medikamente sowie progrediente nicht-motorische Beeinträchtigungen. Nach der intermediären Phase folgt die späte Phase der Parkinsonerkrankung, in der sich die Beschwerden weiter verstärken, viele der jetzt auftretenden Symptome nicht Levodopa-responsiv sind und die Patienten oftmals pflegebedürftig werden (Fahn et al. 2011, Brandt et al. 2012, Donaldson et al. 2012).

#### **2.4 Operative Therapieoptionen beim IPS**

Die Erkenntnis, dass die bis dahin im fortgeschrittenen Stadium möglichen ablativen neurochirurgischen Eingriffe zur Behandlung des IPS, die mit einer Zerstörung von Gehirngewebe verbunden sind, durch Hochfrequenzstimulation (>100 Hertz) bestimmter Kern- und Fasersysteme nachgeahmt werden können, revolutionierte Anfang der 90er-Jahre die operative Behandlung der fortgeschrittenen Parkinsonerkrankung (Benabid et al. 1989, Benabid et al. 1994, Moll et al. 2005). Die vorher verwendeten ablativen Verfahren wurden aufgrund klarer Vorteile der THS schnell ersetzt (wörtliches Zitat in der Übersetzung des Autors, Volkmann 2004):

1. Es sind keine Läsionen, die Gehirngewebe zerstören, notwendig.
2. Es kann eine im Vergleich zu ablativen Verfahren relativ sichere bilaterale THS erfolgen.
3. Nach der Operation können die Stimulationsparameter zur Optimierung der Effekte und zur größtmöglichen Reduktion der unerwünschten Nebenwirkungen kontinuierlich an den momentanen Bedarf in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium angepasst werden.
4. Die THS ist reversibel und steht damit möglichen zukünftigen Behandlungsoptionen, die eine funktionierende Basalganglienschleife benötigen, nicht im Wege.

Es handelt sich bei der THS allerdings lediglich um eine symptomatische Behandlungsoption für Patienten mit IPS, bei der kontinuierlich die entsprechenden Stimulationsimpulse abgegeben werden müssen. Zu Beginn war die THS aufgrund der Risiken des operativen Eingriffes vor allem Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung vorbehalten (Limousin et al. 1998). Nicht jeder an Parkinson erkrankte Patient ist für eine THS geeignet: Einschlusskriterien sind ein IPS, ein guter Levodopa-Response und trotz optimaler medikamentöser Therapie auftretende Nebenwirkungen aufgrund der langen Medikamenteneinnahme in Form von motorischen Fluktuationen und Dyskinesien. Des Weiteren werden ein guter allgemeiner Gesundheitszustand, der eine Langzeitwacheoperation ermöglicht, keine relevanten Komorbiditäten, keine Demenz, keine Psychosen oder starken Depressionen sowie keine kortikalen Läsionen in der Magnetresonanztomographie (MRT) vorausgesetzt (Defer et al. 1999, Volkmann 2004, DGN 2006, Moro et al. 2009, Volkmann und Ceballos-Baumann 2009, Herzog und Deuschl 2010).

Symptome, die im besten „On-Zustand“, das heißt bei Einnahme der Parkinsonmedikamente, nicht responsibel für Levodopa sind, können wahrscheinlich durch eine THS kaum verbessert werden (Volkman 2004). Probleme bei älteren Patienten sind die häufigeren nicht Levodopa-responsiblen Symptome, die vermehrten Komplikationen während der Operation, die langsamere Rehabilitation der motorischen Beeinträchtigungen und die schwerwiegenden Begleiterkrankungen (Volkman 2004). Postoperativ ist bei einer THS des STN bei den Patienten mit einem IPS eine genaue Anpassung von den Stimulationsparametern sowie den Medikamentendosierungen erforderlich, was einige Zeit beanspruchen kann (Volkman 2004).

## **2.5 Evidenz für die THS und Langzeiteffekte bei der Behandlung von Patienten mit IPS**

Aufgrund verschiedener randomisierter kontrollierter Studien (Deuschl et al. 2006, Follett et al. 2010, Williams et al. 2010, Okun et al. 2012, Odekerken et al. 2013) sowie weiterer Fallserien (Limousin et al. 1998, Kleiner-Fisman et al. 2006) ist die THS zur Behandlung von Parkinsonpatienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium eine fest etablierte Therapie. Bereits mehr als 100.000 Patienten wurden seit Beginn der THS Ende der 1980er-Jahre bis 2014 mit dieser Therapie behandelt (Shen 2014). Trotz der breiten Anwendung der THS sind die neuronalen Mechanismen, die zur Verbesserung der Symptome bei den Patienten führen, nicht komplett aufgeklärt und verstanden (Fasano et al. 2012, Shen 2014). Momentan werden weniger als zwei Prozent der Parkinsonpatienten unter anderem aufgrund der Operationsrisiken mit der THS behandelt (Deuschl und Agid, 2013). Gerade die Verbesserungen während der Off-Phasen ohne die Wirkung der Parkinsonmedikamente, die durch die THS erreicht werden, machen eine Aufrechterhaltung und Planbarkeit des Alltagslebens möglich und sind damit das klinisch relevanteste Outcome (Deuschl und Agid, 2013). Außerdem verbessert die THS die subjektiv beurteilte Off-Zeit sowie den Schweregrad der Dyskinesien während der On-Phasen (Deuschl und Agid, 2013). Die Verbesserung des On-Zustandes ist von geringerem Ausmaß als die des Off-Zustandes, da eine Höchstgrenze für die Verbesserung von Symptomen durch Medikation und Stimulation insgesamt besteht (Deuschl und Agid, 2013).

Der Langzeiteffekt der THS konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden: Dabei variierte die Follow-up Zeit von fünf Jahren (Krack et al. 2003, Schupbach 2005, Piboolnurak et al. 2007, Wider et al. 2008, Gervais-Bernard et al. 2009, Romito et al. 2009, Simonin et al. 2009, Moro et al. 2010) bis hin zu acht bis zehn Jahren (Fasano et al. 2010, Castrioto 2011, Zibetti et al. 2011, Janssen et al. 2014): Im Langzeitverlauf sich zwar tendenziell verringernde, aber dennoch weiterhin bestehende Verbesserungen vor allem im motorischen Bereich wurden durch die THS ermöglicht (Wider et al. 2008, Moro et al. 2010, Castrioto 2011). Besonders

stabil zeigten sich die Besserungen in den Bereichen Tremor und Rigidität sowie bei den motorischen Fluktuationen und Dyskinesien (Wider et al. 2008, Zibetti et al. 2011). Die Levodopa-Dosis konnte auch im längeren Beobachtungszeitraum der Studien bei einer Stimulation im STN signifikant reduziert werden (Moro et al. 2010, Castrioto 2011). Eine Verschlechterung wurde in den Bereichen der axialen Beeinträchtigungen, der Sprache und des Gangbildes beobachtet (Wider et al. 2008, Romito et al. 2009, Fasano et al. 2010, Castrioto 2011). Ein Teil der Studien berichtete im späteren Verlauf von kognitiven Verschlechterungen, deren Ursache zumindest teilweise im Krankheitsprogress zu finden war (Gervais-Bernard et al. 2009, Zibetti et al. 2011). Der Effekt auf die Alltagsaktivitäten blieb über fünf Jahre erhalten, wenn auch in reduzierterem Ausmaß als kurz nach der Operation, verschlechterte sich teilweise bei Betrachtung derjenigen Studien, die die Patienten auch acht bis zehn Jahre nach der Operation evaluiert haben (Zibetti et al. 2011). Zur Aufrechterhaltung des Stimulationserfolges bei unveränderter Levodopa-Dosis wurde in einzelnen Studien von einer Notwendigkeit der Steigerung der Stimulationsfrequenzen berichtet (Moro et al. 2010, Janssen et al. 2014).

Trotz der eindeutigen Erfolge bei der Behandlung von Patienten mit einem IPS mittels THS scheint dies nicht ein Fortschreiten der Erkrankung verhindern zu können (Limousin und Martinez-Torres 2008) und es treten im Verlauf zusätzliche nicht-dopaminerge Störungen auf (Bonnet et al. 1987, Agid 1991, Lang und Obeso 2004). Mit dem Fortschreiten der Parkinsonerkrankung sinkt die Lebensqualität (Schrag et al. 2000). Dabei beinhaltet der Aspekt Lebensqualität verschiedene Ebenen: Der Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) als ein häufig verwendeter Score zur Evaluierung des subjektiven Gesundheitszustandes bei Parkinsonpatienten beinhaltet 39 Fragen, die die Bereiche Mobilität, Alltagsaktivitäten, emotionales Wohlbefinden, Stigma, soziale Unterstützung, Kognition, Kommunikation und körperliches Unbehagen abdecken (Jenkinson et al. 1997). Da die Parkinsonerkrankung sehr vielschichtig ist, lässt sie sich nicht ausschließlich auf die motorische Ebene herunterbrechen. Stärker abhängig vom motorischen Aspekt der Erkrankung und den daraus folgenden Beeinträchtigungen sind die Bereiche Mobilität, Alltagsaktivitäten, emotionales Wohlbefinden, Stigma und körperliches Unbehagen des PDQ-39, während soziale Unterstützung, Kognition und Kommunikation hiervon weniger beeinflusst werden (Deuschl et al. 2006, Schuepbach et al. 2013). Die THS ist dabei erwiesenermaßen eine Möglichkeit, die Lebensqualität der Patienten zu steigern (Martinez-Martin und Deuschl 2007, Dafsari et al. 2018a). Die Behandlung der Parkinsonerkrankung sollte idealerweise nicht nur den motorischen Symptomenbereich abdecken, sondern auch weitere der vielfältigen Beeinträchtigungen des Patienten durch die Erkrankung verbessern. Auch wenn es durch die THS selbst nicht möglich ist, alle Symptome zu verbessern, kann sie den sorgfältig ausgewählten Patienten mit einem guten präoperativen Funktionsniveau dennoch eine zweite „Honeymoon“-Phase ermöglichen

(Tanner 2013). Eine aktuelle Studie zur Wirkung der THS zeigte nach 24 Monaten auch Wirkungen auf nicht-motorische Symptome (Dafsari et al. 2018b). Hierzu zählten eine Verbesserung des Schlafs, der Tagesmüdigkeit, der Fatigue, der Miktion, des Geruchssinns und der Schweißsekretion.

## **2.6 THS zur Behandlung von Patienten mit IPS in früheren Erkrankungsstadien**

Mit den Erfolgen und der Sicherheit der THS zur Behandlung von Bewegungsstörungen werden zunehmend auch jüngere Patienten mit einer kürzeren Krankungsdauer als mögliche Kandidaten für eine THS gesehen (Schupbach et al. 2007, Deuschl et al. 2013, Deuschl und Agid 2013, Schuepbach et al. 2013). Dass im Review von Kleiner-Fisman bei den Studien, die später (nach 2002) veröffentlicht wurden, Patienten mit geringerer Erkrankungsschwere und mit einem kleineren präoperativen UPDRS-Score im Off operiert wurden als in früher veröffentlichten Studien, zeigt die zunehmende Akzeptanz der THS des STN als Behandlungsoption beim IPS auch in früheren Erkrankungsstadien (Kleiner-Fisman et al. 2006). Eine frühe Stimulation ermöglicht eine Verbesserung im motorischen Bereich, bevor kognitive Verschlechterungen und andere Symptome, die durch die Operation nicht verbessert werden können, auftreten und den positiven Effekt der THS egalieren (Deuschl et al. 2013) bzw. als Kontraindikationen für eine Operation diese verhindern (Volkman 2004). Beim Vergleich von 15 Patienten mit einem IPS in einem frühen Erkrankungsstadium und 47 Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, die sich bei demselben neurochirurgischen Team einer THS des STN unterzogen, traten unerwünschte Ereignisse vergleichbar häufig in beiden Subgruppen auf (Kahn et al. 2012). Da sich die exakten Zielgebiete einer THS bei Patienten in einem frühen und späten Erkrankungsstadium nicht unterschieden, war bei Patienten mit IPS, die sich bereits in einem frühen Erkrankungsstadium einer THS unterzogen, im Verlauf keine erneute Operation eines anderen Zielgebietes notwendig und sinnvoll (Kahn et al. 2012).

## **2.7 Zielgebiete der THS bei Patienten mit IPS**

Je nach Krankheitsbild und vorherrschendem Symptomenkomplex werden hauptsächlich bestimmte Zielgebiete gewählt (Moll et al. 2005): Beim IPS ist zur Behandlung von Rigor, Tremor und Akinese der STN die übliche Zielstruktur. Bei Parkinson-Patienten mit Tremor-Dominanz kann der ventrale intermediäre Thalamus (VIM) als Zielstruktur gewählt werden, der in der Regel bei Patienten mit ET primäres Zielgebiet ist. Zur Behandlung von Dyskinesien und Rigor beim IPS und bei einer Dystonie wird der GPi als Zielstruktur genutzt.

Bei der THS bei Patienten mit IPS erfolgt die Implantation der Elektroden hauptsächlich in zwei verschiedenen Zielgebieten: dem STN und dem GPi. Signifikante Verbesserungen im motorischen Bereich sowie eine Reduktion von Dyskinesien und motorischen Fluktuationen konnten in beiden Zielgebieten erreicht werden (Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group 2001, Follett et al. 2010, Odekerken et al. 2013, Liu et al. 2014, Ramirez-

Zamora und Ostrem 2018). Zwei Reviews schilderten vergleichbare motorische Verbesserungen, gemessen mit Hilfe des UPDRS-Scores, im STN und im GPi (Liu et al. 2014, Xie et al. 2016). Odekerken et al. dagegen berichteten von größeren Verbesserungen im motorischen Bereich im Off, das heißt ohne Medikamenteneinnahme, bei einer Stimulation im STN (Odekerken et al. 2013, Odekerken et al. 2016).

Eine Stimulation im STN erlaubte eine stärkere Reduktion der dopaminergen Therapie (Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group 2001, Liu et al. 2014, Odekerken et al. 2016, Xie et al. 2016) und hatte aufgrund niedrigerer Stimulationsfrequenzen einen geringeren Batterieverbrauch (Volkmann 2004, Odekerken et al. 2013). Sollten Patienten aufgrund ihrer Medikation unter beeinträchtigenden Dyskinesien leiden, könnte eine Stimulation im STN mit der hier größeren Reduktion der dopaminergen Therapie vorteilhaft sein (Mirza et al. 2017).

Eine THS im GPi führte gemessen mit Hilfe des Beck-Depressions-Inventar-II zu einer stärkeren Reduktion psychiatrischer Probleme (Liu et al. 2014) sowie zu einer größeren Verbesserung der mit Hilfe des PDQ-39 ermittelten Lebensqualität (Xie et al. 2016). Sollten bereits präoperativ Anzeichen für reduzierte kognitive Reserven bestehen oder bei Halluzinationen in der Vorgeschichte, scheint der GPi das Zielgebiet der Wahl (Mirza et al. 2017). In den beiden Publikationen von Odekerken et al. dagegen zeigten diese keine Unterschiede beim Vergleich einer Stimulation im STN und im GPi in Bezug auf Kognition, Stimmung und Verhalten (Odekerken et al. 2013, Odekerken et al. 2016). Bei einer Stimulation im GPi zusammen mit der Einnahme von Levodopa konnten Tendenzen hin zu einer besseren Aufrechterhaltung von Stand- und Gangfunktion im Vergleich zu einer Stimulation im STN mit der Einnahme von Levodopa gezeigt werden (St. George et al. 2010, Ramirez-Zamora und Ostrem 2018). Außerdem bewirkte eine Stimulation im GPi eine größere Verbesserung von Dyskinesien (Odekerken et al. 2013).

Gerade nicht-motorische Aspekte sollten bei der Entscheidung für bzw. gegen ein bestimmtes Zielgebiet betrachtet werden (Follett et al. 2010). Sollte bei älteren Patienten die starke Reduktion der dopaminergen Therapie sowie die zeitaufwendigere Einstellung von Medikation sowie Stimulationsparametern nach der Operation im STN nicht möglich sein, könnte dies für eine Stimulation des GPi sprechen. Außerdem sollte bei Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen oder bei Patienten mit Depressionen in der Krankengeschichte eine Stimulation im GPi in Betracht gezogen werden (Volkmann 2004). Bei Vor- und Nachteilen beider Zielgebiete wird es jedoch kein bei allen Patienten zu bevorzugendes Zielgebiet geben, sondern die Entscheidung muss am Ende vielmehr individuell für jeden Patienten getroffen werden (Ramirez-Zamora und Ostrem 2018).

Bei einer Stimulation im VIM kann der kontralaterale Tremor wirksam reduziert werden, allerdings ohne Effekte auf Bradykinese und Rigidität (Benabid et al. 1996). Dieser

Stimulationsort kann bei älteren Patienten mit Tremor-Dominanz und ohne akinetisch-rigide Symptome eingesetzt werden, wobei eine Operation uni- oder bilateral möglich ist (Benabid et al. 1996, Ondo et al. 1998, Hilker et al. 2009). Vorteil einer Stimulation im VIM ist dabei die einfachere und schnellere Einstellung der optimalen Stimulationsparameter (Hilker et al. 2009).

Neben den etablierten Zielgebieten einer THS beim IPS gibt es Fallserien, die von Behandlungserfolgen bei medikamentös therapierefraktärem Freezing und bei Stürzen durch eine Stimulation im Nucleus pedunculopontinus (PPN) berichten (Stefani et al. 2007, Moro et al. 2010, Morita et al. 2014, Thevathasan et al. 2017). Eine kombinierte Stimulation von PPN und STN könnte dabei zur besseren Kontrolle axialer Symptome sinnvoll sein (Stefani et al. 2007).

## **2.8 Nebenwirkungen der THS bei Patienten mit IPS**

Die komplexen Nebenwirkungen der THS sind teilweise durch den Effekt der Stimulation und die progrediente Parkinsonerkrankung selbst erklärbar. Des Weiteren wirken sich eine Reduktion der dopaminergen Therapie sowie Probleme bei der Anpassung an die durch die Operation veränderten Lebensumstände auf den Patienten aus (Volkmann et al. 2010). Es müssen immer auch Komorbiditäten, das soziale Umfeld und psychologische Faktoren mit in die Überlegungen einbezogen werden (Volkmann et al. 2010). Laut Volkmann et al. werden „die Basalganglien als Teil eines komplexen Systems von miteinander verbundenen motorischen, limbischen und assoziativen Pfaden, die an der Auswahl, Erleichterung und Hemmung von Bewegungen, Emotionen, Verhalten und Gedanken beteiligt sind, angesehen“ (Volkmann et al. 2010). Dabei nimmt der STN eine zentrale Regulationsposition ein und wird von Volkmann et al. als das globale Stop-Signal („global no-go signal“) bezeichnet (Volkmann et al. 2010). Bei einer Störung der nichtmotorischen limbischen Basalganglienschleifen kann es unter anderem zu Depression, Apathie und Zwängen sowie Manie, Impulsivität, Hyperaktivitätsstörungen und Aufmerksamkeitsdefiziten kommen (Volkmann et al. 2010). Zu den Nebenwirkungen, die durch die Stimulation im motorischen Bereich verursacht werden, gehören eine Dysarthrie, die vor allem bei der Stimulation im STN auftritt, aber auch Dyskinesien und eine Lidapraxie sind möglich (Coenen et al. 2015). Es besteht das Risiko für eine postoperative kognitive Verschlechterung, besonders bei einer THS im STN, allerdings konnten bis jetzt keine präoperativen Risikofaktoren hierfür gefunden werden (Massano und Garrett 2012).

Problematisch ist die Tatsache, dass die Erfassung von Nebenwirkungen und unerwünschten Ereignissen nach der THS oft uneinheitlich erfolgt, sodass eine Vergleichbarkeit nur schwer möglich ist. Buhmann et al. beurteilten bei den unerwünschten Ereignissen jeweils den Schweregrad, den Zusammenhang mit der THS und die Reversibilität. Bei rund einem Viertel

der Patienten traten nicht reversible unerwünschte Ereignisse mit einem zumindest möglichen Zusammenhang zur THS auf. Zu diesen gehörten Beeinträchtigungen von Sprache und Gangbild, Depressionen, Gewichtszunahme, kognitive Beeinträchtigungen und Urininkontinenz. Diese bestanden allerdings oft bereits präoperativ und waren nur mild ausgeprägt, sodass eine THS insgesamt die Lebensqualität der Patienten verbessern konnte (Buhmann et al. 2017).

## **2.9 Prädiktoren für den Erfolg der THS bei Patienten mit IPS**

Zunächst müssen präoperativ diejenigen Patienten mit IPS ausgewählt werden, die von einer THS profitieren können. Hierfür gibt es verschiedene Kriterien. Ein bewährtes Instrument zur Patientenauswahl, welches auch am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) verwendet wird, ist das Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease (CAPSIT-PD). Dabei wird eine Reduktion des motorischen UPDRS-Scores von mindestens 33 Prozent unter Levodopa-Gabe vorausgesetzt (Defer et al. 1999). Dieser präoperative Levodopa-Response eignet sich besonders in Bezug auf die motorischen Verbesserungen am besten für eine präoperative Einschätzung der Erfolgchancen einer THS (Charles et al. 2002, Kleiner-Fisman et al. 2006). Die durch die präoperative Testung mögliche Beurteilung der Veränderungen der Symptome zwischen Off und On lässt Rückschlüsse zu, inwieweit das nigrostriatale dopaminerge System von der Degeneration betroffen ist (Welter et al. 2002). Auch unter Dopamingabe, also im „On“, fortbestehende Symptome sind ein Anhaltspunkt für das Ausmaß nicht-dopaminergener Läsionen im Gehirn, die durch eine THS im STN nicht zufriedenstellend behandelt werden können (Welter et al. 2002). Bei einer großen Verbesserung der Alltagsaktivitäten sowie der motorischen Beeinträchtigungen, besonders der axialen Symptome Gangstörung und posturale Instabilität, durch Levodopa in präoperativen Tests deutet dies auf einen Erfolg der THS im STN bei Patienten mit einem IPS hin (Welter et al. 2002).

Alter und Erkrankungsdauer sind nicht signifikant prädiktiv für den Erfolg der Operation, allerdings lassen sich bei Subgruppenbildungen dennoch Tendenzen aufzeigen, dass jüngere Patienten und Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer stärker von der Operation profitieren (Charles et al. 2002, Welter et al. 2002). Dies spiegelt den Trend zur THS bereits in früheren Erkrankungsstadien („Early Stimulation“) wider (Schupbach et al. 2007, Deuschl et al. 2013, Deuschl und Agid 2013, Schuepbach et al. 2013). Eine Tremor-Dominanz sowie gute kognitive Funktionen wirken sich positiv auf den Erfolg einer THS im STN bei Patienten mit einem IPS aus, während nicht Dopamin-responsive axiale Beeinträchtigungen und ein hohes Patientenalter mit einer eher schlechteren Prognose verbunden sind (Tsai et al. 2009).

## **2.10 THS bei älteren Patienten mit IPS**

Aufgrund der Erfolge der THS stellt sich die Frage, ob auch ältere Patienten mit einem in der Regel schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand und mehr Komorbiditäten von einer THS im STN profitieren können. Signifikante motorische Verbesserungen und eine Reduktion der Levodopa-Dosis wurden sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Patientenkollektiven berichtet, wobei einige Studien vergleichbare Erfolge schilderten (Kleiner-Fisman et al. 2006, Derost et al. 2007, Bouwyn et al. 2016) und andere Studien von signifikant größeren Verbesserungen jüngerer Patienten bei einer THS im STN berichteten (Russmann et al. 2004, Shalash et al. 2014, Chiou 2016). Selbst wenn jüngere Patienten stärker von einer THS im STN oder GPi profitieren können, spricht die Tatsache, dass bei älteren Patienten eine Operation zu signifikant größeren Verbesserungen im motorischen Bereich (Vesper et al. 2007, Weaver 2009, Chiou 2016, Mathkour et al. 2016), zu einer signifikanten Reduktion der Levodopa-Dosis (Vesper et al. 2007, Chiou 2016, Mathkour et al. 2016) und zu einer stärkeren Reduktion der Dyskinesien im On (Weaver 2009, Chiou 2016) führte als eine alleinige medikamentöse Therapie, für eine THS auch bei älteren Patienten.

Einige Studien berichteten von einem häufigeren Auftreten von Nebenwirkungen und Komplikationen bei älteren Patienten (Vesper et al. 2007, Chiou 2016), während in anderen Studien keine Unterschiede aufgezeigt wurden (Weaver 2009, DeLong et al. 2014, Shalash et al. 2014, Levi et al. 2015). Bei älteren Patienten traten häufiger kognitive Verschlechterungen nach einer THS des STN auf als bei jüngeren Patientenkollektiven, wobei neben dem operativen Eingriff auch der Krankheitsprogress in einem späteren Stadium der Parkinsonerkrankung ursächlich sein kann (Saint-Cyr et al. 2000, Bouwyn et al. 2016). Auch wenn bei älteren Patienten psychiatrische Komplikationen wie Halluzinationen und Psychosen häufiger auftraten als bei einem Vergleichskollektiv jüngerer Patienten der EARLYSTIM Studie von Schuepbach et al. (Schuepbach et al. 2013), waren diese nur vorübergehend und die Vorteile einer THS des STN überwogen (Cozac et al. 2016).

Nach Betrachtung der obigen Studien sollte ein hohes Patientenalter kein Ausschlusskriterium für eine THS sein. Vielmehr muss bei jedem Patienten individuell abgewogen werden, ob das Spektrum seiner Symptome durch die Stimulation verbessert werden kann oder ob ein Großteil der Symptome durch nicht-dopaminerge Läsionen, die typischerweise in späteren Erkrankungsstadien hinzukommen und häufig stimulationsresistent sind, hervorgerufen wird (Bonnet et al. 1987, Agid 1991, Lang und Obeso 2004).

## **2.11 THS bei Patienten mit ET und mit Dystonie**

Neben der weit verbreiteten Behandlung von Patienten mit IPS gehören auch Patienten mit ET und mit einer Dystonie, die ebenfalls im Verlauf der Erkrankung durch medikamentös nicht mehr suffizient behandelbare Symptome stark beeinträchtigt sein können, zu den möglichen

Kandidaten einer THS (Pahwa et al. 2006, Isaias et al. 2008, Volkmann et al. 2012, Chopra et al. 2013, Odekerken et al. 2013).

Der ET ist eine der häufigsten Bewegungsstörungen, wobei die Prävalenz mit steigendem Alter zunimmt. Betroffen sind 0,9 Prozent der Gesamtbevölkerung und 4,6 Prozent der Menschen mit über 65 Jahren (Louis und Ferreira 2010). Neuere Veröffentlichungen gehen sogar von einer Prävalenz von 2,2 Prozent in den Vereinigten Staaten aus (Louis 2014). Es handelt sich um einen familiär gehäuft auftretenden Haltungs- und Bewegungstremor („postural and kinetic tremor“, 4-12 Hertz), der meist die Arme, seltener auch Kopf, Beine und Stimme betrifft (Zappia et al. 2013).

Zur medikamentösen Erstlinientherapie gehören Propanolol und Primidon, allerdings reduziert sich der Therapieerfolg im Laufe der Zeit (Deuschl und Koller 2000, Zesiewicz et al. 2005, Masuhr et al. 2013, Zappia et al. 2013). Daneben werden bei Therapieversagen weitere Zweitlinienmedikamente wie Antikonvulsiva, Antidepressiva, Neuroleptika und Botulinumtoxin angewandt (Deuschl und Koller 2000, Zesiewicz et al. 2005, Zappia et al. 2013). Rund 50 Prozent der Patienten haben Symptome, die sich nicht adäquat medikamentös therapieren lassen (Lyons und Pahwa 2004). Weitere Behandlungsoptionen sind dann die Thalamotomie, dessen Therapieeffekt durch Läsionen bestimmter Bereiche im Gehirn erreicht wird, und die THS. Die THS des VIM wird aufgrund geringerer Komplikationsraten und einer größeren Verbesserung des Funktionsniveaus als operative Option der Wahl bevorzugt (Schuurman et al. 2000, Pahwa et al. 2001, Schuurman et al. 2008). Zur Behandlung eines therapierefraktären ET ist die THS des VIM ein effektives und sicheres Verfahren (Zesiewicz et al. 2005, Pahwa et al. 2006, Chopra et al. 2013), das auch im Langzeitverlauf zwar teilweise geringere aber weiter bestehende Verbesserungen der Tremor-Symptomatik zeigt (Sydow et al. 2003, Baizabal-Carvallo et al. 2014). Ursächlich für den abnehmenden Effekt der Stimulation könnten ein Krankheitsprogress oder eine Toleranzentwicklung gegenüber der Stimulation sein (Baizabal-Carvallo et al. 2014). Signifikante Verbesserungen der Tremor-Symptomatik von 40-85 Prozent, die auch im Langzeiterfolg erhalten blieben, werden im Review von Chopra et al. bei einer Stimulation im VIM berichtet (Chopra et al. 2013). Weitere systematische Studien, die VIM und posterior subthalamic area (PSA) als ein anderes, in einigen kleineren Studien erprobtes mögliches Zielgebiet vergleichen, sind in Zukunft notwendig (Hamel et al. 2007, Blomstedt et al. 2010, Fyttagoridis et al. 2012, Chopra et al. 2013).

Auch Patienten mit einer Dystonie können von einer THS im GPi profitieren (Isaias et al. 2008). Es handelt sich hierbei um ein Erkrankungsbild mit „anhaltenden oder intermittierenden Muskelkontraktionen, die abnorme, sich häufig wiederholende Bewegungen, Körperhaltungen oder beides verursachen“ (Hall und Barton 2017). Es gibt verschiedene Möglichkeiten, eine Dystonie zu klassifizieren (Geyer und Bressman 2006): Eine anatomische Einteilung

berücksichtigt, welche Muskelgruppen betroffen sind, und unterteilt in fokale Dystonien, zu denen die zervikale Dystonie gehört, segmentale und multisegmentale Dystonien, in eine Hemidystonie sowie in eine generalisierte Dystonie; des Weiteren kann die Erkrankung nach dem Alter bei Erstdiagnose in einen frühen Erkrankungsbeginn bei einem Alter von bis zu 26 Jahren und in einen späten Erkrankungsbeginn bei Patienten, die älter als 26 Jahre sind, eingeteilt werden. Außerdem werden aufgrund der Ursache eine primär idiopathische und eine sekundäre Dystonie unterschieden.

Vor der operativen Therapie einer Dystonie müssen verschiedene medikamentöse Behandlungsoptionen wie eine dopaminerge Therapie, Anticholinergika, Benzodiazepine und Botulinumtoxin keinen ausreichenden Erfolg erbracht haben (Bronte-Stewart et al. 2011). Patienten mit einer Dystonie sind zum Zeitpunkt der Operation für gewöhnlich jünger als Patienten mit einem IPS und es sind sogar Operationen im Kindesalter möglich und erfolgsversprechend (Coubes et al. 2004, Bronte-Stewart et al. 2011). Sowohl im Kurzzeitverlauf als auch im Langzeitverlauf stellt die THS des GPi eine erfolgreiche und effektive Behandlungsmöglichkeit bei Patienten mit primärer generalisierter bzw. zervikaler Dystonie dar (Vidailhet et al. 2005, Kupsch et al. 2006, Isaias et al. 2008, Cacciola et al. 2010, Volkmann et al. 2012, Walsh et al. 2013, Yamada et al. 2013, Volkmann et al. 2014).

Die häufigsten Operationsgründe sind motorische Beeinträchtigungen, Einschränkungen der Lebensqualität und der Alltagsaktivitäten sowie Schmerzen (Bronte-Stewart et al. 2011). Primäre Dystonien zeigen nach der THS des GPi deutlich größere Verbesserungen als sekundäre Dystonien, weshalb es unter anderem Ziel der präoperativen Bildgebung mittels MRT ist, zwischen diesen beiden Formen zu unterscheiden (Eltahawy et al. 2004, Bronte-Stewart et al. 2011, Moro et al. 2013). Eine besonders gute Wirksamkeit kann bei der THS im GPi bei jungen Patienten, bei DYT-1-positiven Patienten und bei Patienten mit einer kürzeren Erkrankungsdauer sowie bei weniger schwer Betroffenen erreicht werden (Moro et al. 2013). Auch wenn das Behandlungsergebnis der THS im GPi bei Patienten mit zervikaler Dystonie und einer kürzeren Erkrankungsdauer tendenziell größere Erfolge verspricht (Yamada et al. 2013), kann sie auch bei Patienten mit längerer Erkrankungsdauer und bei älteren Patienten mit primärer zervikaler Dystonie, die nicht adäquat medikamentös therapiert werden können, eine effektive Behandlungsoption darstellen (Witt et al. 2013). Um das Auftreten späterer irreversibler skelettaler Deformitäten zu vermeiden, wird sowohl bei primärer generalisierter Dystonie als auch bei zervikaler Dystonie ein früherer Operationszeitpunkt nahegelegt (Isaias et al. 2008, Bronte-Stewart et al. 2011). Neben dem GPi als typischem Zielgebiet einer THS bei Patienten mit einer Dystonie gibt es Studien, die von Erfolgen einer THS im STN berichten (Kleiner-Fisman et al. 2007, Cao et al. 2013, Schjerling et al. 2013).

## 2.12 Narkoseführung bei der THS

Um eine optimale Platzierung der Elektroden im gewünschten Zielgebiet zu erreichen, ist es trotz einer verbesserten Auflösung und Darstellungsgenauigkeit der MRT gängig, Mikroelektrodenableitungen zu verwenden, um verschiedene Teile eines Zielgebietes identifizierbar zu machen (Moll et al. 2005). Patienten mit IPS, ET oder Dystonie, die mittels THS behandelt werden, erleben in der Regel zumindest Teile der Operation im wachen Zustand, da ihre aktive Teilnahme und Kooperation während bestimmter Phasen benötigt wird. Argumente für eine Operation unter Lokalanästhesie sind die bessere Beurteilbarkeit bezüglich der optimalen Platzierung der Stimulationselektroden mit einer größtmöglichen Verbesserung der Kardinalsymptome Rigor, Tremor und Akinese der Parkinsonerkrankung und eine gleichzeitige Verhinderung von Nebenwirkungen der Stimulation, die im wachen Zustand des Patienten intraoperativ besser beurteilt werden können (Gross et al. 2006, Chakrabarti et al. 2014). Blume et al. dagegen kritisieren, dass die intraoperativen Testungen nur begrenzt vorhersagen können, welche therapeutischen Wirkungen und welche Nebenwirkungen eine permanente Stimulation hervorrufen wird (Blume et al. 2017). Auch wenn eine Operation unter Lokalanästhesie Goldstandard bei der THS ist, wird kritisch angemerkt (wörtliches Zitat in der Übersetzung des Autors, Moll et al. 2013):

1. Auch in Vollnarkose sind Mikroelektrodenableitungen möglich.
2. Die intraoperative Beurteilung von zum Beispiel Rigidität ist immer subjektiv.
3. Das Ausmaß der Rigidität schwankt, ist nicht bei jedem Patienten intraoperativ ähnlich stark vorhanden und macht so eine Vergleichbarkeit verschiedener Trajekte nur begrenzt möglich.
4. Bestimmte Nebenwirkungen können auch in Vollnarkose beurteilt werden.
5. Die Effekte auf die Sprache hängen auch von der Kooperationsfähigkeit, der Wachheit und dem Ausmaß des Off-Zustandes ab.
6. Die Wirkungen einer THS auf Gangstörung sowie auf Akinese können nicht ordnungsgemäß getestet werden.
7. Während der Operation im Off sind die Patienten in der Regel nur begrenzt kooperationsfähig.

Die starke psychische Belastung einer solchen Langzeitwachoperation ist nicht zu unterschätzen. Bei starker Angst des Patienten kann es zum Blutdruckanstieg kommen. Hieraus können intrazerebrale Blutungen mit eventuell schweren Folgen resultieren (Yamada et al. 2007). Bei Patienten mit großer Angst vor einer stereotaktischen Wachoperation, mit einem chronischen Schmerzsyndrom, starken motorischen Beeinträchtigungen im Off, schwerer Dystonie oder Choreoathetose kann deshalb eine Operation in Vollnarkose erwogen werden (Chakrabarti et al. 2014). Wird eine sogenannte „Sedierung bei erhaltenem

Bewusstsein“ („conscious sedation“) während der Phasen ohne Testung mit kurzwirksamen Medikamenten vorgenommen, können die Mikroelektrodenableitungen und die Testung der Stimulation hiervon unbeeinträchtigt bleiben (Venkatraghavan et al. 2010). Zu den Medikamenten, die für diese „Sedierung bei erhaltenem Bewusstsein“ („conscious sedation“) eingesetzt werden, gehören Benzodiazepine, Propofol, Fentanil, Remifentanil und Dexmedetomidin (Venkatraghavan et al. 2010). Durch Dosierungen von 50 mg/kg/min Propofol wird die spontane Aktivität des STN zwar reduziert und damit eine optimale Platzierung der Elektroden erschwert, da der Effekt von Propofol aber nur kurz anhält, kann es zum Beispiel während der Trepanation und zwischen den Mikroelektrodenableitungen der beiden Hemisphären zur Angst- und Stressreduktion eingesetzt werden (Raz et al. 2010). Andere Autoren berichten, dass sich zwar das Entladungsmuster der STN-Neurone in Vollnarkose von dem unter Lokalanästhesie typischen Muster unterscheidet und die typischen Hintergrundsignale beim Eintritt in den STN fehlen, aber selbst bei einer Operation in Vollnarkose mit Propofol und Remifentanil eine Differenzierung von Kerngebieten der Basalganglien möglich ist (Hertel et al. 2006, Harries et al. 2012, Moll et al. 2013).

Bei in Vollnarkose operierten Patienten konnten sowohl die motorischen Symptome verbessert als auch die Levodopa-induzierten Dyskinesien und motorischen Fluktuationen vermindert werden, sodass bei ängstlichen oder aus anderen Gründen unter Lokalanästhesie nicht operablen Patienten eine stereotaktische Operation in Vollnarkose eine mögliche Alternative wäre, wobei die Risiken genau evaluiert werden müssten (Hertel et al. 2006, Moll et al. 2013). Bei strikter anästhesiologischer Beobachtung des Patienten und einer korrekten Identifizierung des STN war der Effekt einer THS in Vollnarkose mit dem unter Lokalanästhesie vergleichbar bezüglich Kurzzeiteffekt (ein Jahr), Langzeiteffekt (fünf Jahre) und dem Auftreten unerwünschter Ereignisse (Fluchere et al. 2014). Bei einer Operation in Vollnarkose konnten die Parkinsonsymptome mit Hilfe der THS auch im Langzeitverlauf bis zu sieben Jahre nach der Operation verbessert werden (Harries et al. 2012). Trotz signifikanter Verbesserungen beider Gruppen im motorischen Bereich erwies sich in der Studie von Blasberg et al. eine Operation unter Lokalanästhesie vorteilhaft bezüglich der Verbesserung von Freezing und Sprache (Blasberg et al. 2018). Chen et al. untersuchten die Komplikationen, die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und die Wiedereinweisungsrate bei Patienten, die sich in Vollnarkose bzw. unter Lokalanästhesie einer THS Operation unterzogen hatten, und fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen (Chen et al. 2016). Neueste Daten von Chen et al., die eine THS des STN und des GPi in Vollnarkose und unter Lokalanästhesie verglichen, konnten bei den motorischen Verbesserungen, der Lebensqualität und der Levodopa-Reduktion nach sechs Monaten keine Unterschiede aufzeigen (Chen et al. 2018). Andere Publikationen berichteten von größeren Erfolgen unter Lokalanästhesie (Lefaucheur et al. 2008). Auch wenn eine Verbesserung der motorischen

Beeinträchtigungen in den beiden Gruppen erzielt wurde, war diese nach sechs Monaten unter Lokalanästhesie signifikant größer und die Stimulationsintensitäten waren tendenziell niedriger als nach einer Operation in Vollnarkose (Maltête et al. 2004). Aktuell fehlen randomisierte, kontrollierte Studien, die operative Verfahren in Vollnarkose mit lokalanästhetischen Verfahren in Bezug auf den klinischen Langzeiterfolg vergleichen. Nur so kann eine endgültige Beurteilbarkeit ermöglicht werden und entschieden werden, ob eine Operation in Vollnarkose vergleichbare Ergebnisse liefert wie eine Operation unter Lokalanästhesie.

Beim Vergleich von Operationen, die unter Lokalanästhesie bzw. in Vollnarkose durchgeführt wurden, zeigte sich im Review von Ho et al. dass eine Operation in Vollnarkose sogar vorteilhaft sein kann (Ho et al. 2017): Auch wenn eine Operation unter Lokalanästhesie seltener zu behandlungsinduzierten Komplikationen führte, war die Gesamtkomplikationsrate in Vollnarkose geringer und die Häufigkeit von Blutungen und Infektionen konnte reduziert werden. Die motorischen Ergebnisse unterschieden sich nicht signifikant in Abhängigkeit von der Wahl des Anästhesieverfahrens. Da die Vollnarkoseoperationen von hoch spezialisierten Zentren durchgeführt wurden, warnen die Autoren dennoch vor einer voreiligen Generalisierbarkeit und Übertragbarkeit der Ergebnisse auf kleinere Operationszentren. Aufgrund geringerer Erfahrungswerte ist die THS in Vollnarkose aktuell lediglich in die Evidenzklasse III einzuordnen (Brodsky et al. 2017, Sieger 2017).

Das Review von Chakrabarti et al. berichtet, dass in den meisten Studien momentan eine Verwendung geringer Dosen Dexmedetomidin und Remifentanyl zusammen mit einem sogenannten Skalpblock für Sedierung und Analgesie empfohlen wird (Chakrabarti et al. 2014). Dies soll einen möglichst geringen Einfluss auf die Mikroelektrodenableitungen haben und eine frühe Genesung und weniger postoperative Komplikationen nach sich ziehen. Eine Operation mit weniger sedierend wirkenden Medikamenten unter Lokalanästhesie nach dem Schema „awake-awake-awake“ unter kontinuierlicher Überwachung und therapeutischer Begleitung soll nach Einschätzung von Lange et al. sogar die Inzidenz eines intraoperativen Deliriums reduzieren und die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung erhöhen. Bei diesem Gesprächs-basierten Verfahren mit suggestiven Elementen ist es für den Komfort und zur Reduzierung der intraoperativen Belastung des Patienten nicht erforderlich, diesen stark zu sedieren (Lange et al. 2015).

### **2.13 Wachoperationen in der Neurochirurgie**

In der Literatur finden sich vor allem Berichte zu Operationen von Gehirntumoren im Wachzustand. Eine Kraniotomie zur Tumorentfernung am wachen Patienten ist ein schnelles, sicheres und effektives Verfahren und wird von diesen in der Regel gut toleriert (Serletis und Bernstein 2007, Khu et al. 2010). Durch eine intraoperative Hirnkartierung können funktionelle

Regionen erkannt und geschützt werden. Bei einer Operation am wachen Patienten können Risiken, die eine Operation in Vollnarkose birgt, umgangen werden (Serletis und Bernstein 2007). Patienten, bei denen aufgrund eines Hirntumors eine neurochirurgische Wachoperation erfolgt, fühlen sich für das Ergebnis dieser Operation mit verantwortlich und versuchen deshalb, gut mit dem Neurochirurgen zu kooperieren (Palese et al. 2008). In einer Studie, bei der sich die Patienten zur Glioblastom-Behandlung einer Wachoperation unterzogen, wurden intraoperative Schmerzen und intraoperative Angst des Patienten zu drei verschiedenen Operationszeitpunkten auf einer Visuellen Analogskala (VAS, zwischen null und zehn erfasst) erfragt (Beez et al. 2013).

Nur wenige Studien haben sich bisher mit der subjektiven Einschätzung der Patienten zu stereotaktischen Wachoperationen beschäftigt. Mittels retrospektiver Fragebögen zur THS erhoben Mulroy et al. wichtige Aspekte der Patientenwahrnehmung (Mulroy et al. 2017): Als kritische Operationsphasen ermittelten sie die Platzierung des stereotaktischen Ringes sowie die Trepanation. Die Stimulation dagegen wurde nur von zwei der 27 Patienten als eine Phase mit starkem Unbehagen beschrieben. Außerdem wurden intraoperative Schmerzen als problematisch wahrgenommen. Ausführliche Gespräche präoperativ sorgten dafür, dass sich die Patienten gut informiert fühlten und nur vier Prozent starke Angst und Besorgnis beklagten. Nachteil der Studie ist es, dass die Fragebögen im Durchschnitt erst zwei Jahre nach der Operation von nur 27 der 41 Patienten ausgefüllt wurden. Die Frage der subjektiven intraoperativen Patientenbelastung bei der THS wurde nach unserem Wissen bis jetzt nicht direkt intraoperativ untersucht.

#### **2.14 Erfassung subjektiver Patientenbelastung**

Wenn es das Ziel ist, die intraoperative Einschätzung von Patienten zur intraoperativen Belastung zu erheben, kann bereits eine Aussage direkt postoperativ aufgrund eines sogenannten Recall Bias zur verzerrten Darstellung führen. Deshalb ist es notwendig, mittels ultrakurzer Fragebögen bereits intraoperativ das Stress- und Belastungsniveau zu erfassen. Stress tritt auf, wenn die Situation als bedrohlich wahrgenommen wird und ausreichende Bewältigungsstrategien und Ressourcen, um eine adäquate Lösung für das Problem zu finden, nicht gegeben sind (Lazarus 1966, Lazarus 1974).

Bei der Auswahl des Messinstrumentes waren einerseits eine hohe Sensitivität und Spezifität wichtig, andererseits sollte es den Ablauf der Operation nicht negativ beeinflussen. Zur Bestimmung des intraoperativen Belastungs- und Stressniveaus haben wir eine VAS von null bis zehn verwendet, auf der die Patienten die subjektiv von ihnen wahrgenommene Belastung angeben sollten, wobei null „keine Belastung / kein Stress“ und zehn „größte vorstellbare Belastung / größter vorstellbarer Stress“ bedeuten. Die erste Erwähnung der VAS stammt aus dem Jahre 1921 (Hayes und Patterson 1921). Die von uns verwendete VAS mit dem

Skalenbereich von null bis zehn gleicht dem ersten Teil des Distress Thermometers (DT) (Mehnert et al. 2006b). In der Arbeit von Mehnert et al. (Mehnert et al. 2006a) wird unter Bezug, auf zwei Referenzen (National Comprehensive Cancer Network 2003, Holland und Reznik 2005) Distress definiert als „ein breites Spektrum von unangenehmen emotionalen Erfahrungen psychischer, sozialer oder spiritueller Art, die von normalen Gefühlen der Verletzlichkeit, Traurigkeit und Angst bis hin zu stark einschränkenden Problemen wie Depression, Angststörungen, Panik, sozialer Isolation und spirituellen Krisen reichen“.

Das DT wird sehr häufig im onkologischen Setting eingesetzt (Roth et al. 1998, Gil et al. 2005, Jacobsen et al. 2005, Mehnert et al. 2006a, Graves et al. 2007, Mitchell 2007, Mitchell 2010, Hong und Tian 2013). Es handelt sich dabei um ein Screening-Instrument, welches vom National Comprehensive Cancer Network (NCCN) entwickelt wurde (Mehnert et al. 2006b). Es besteht aus einer Skala von null bis zehn, auf der der Patient ankreuzen soll, wie belastet er sich in der letzten Woche gefühlt hat. Außerdem ist der Skala eine Problemliste beigefügt, die durch 36 Fragen in fünf Kategorien versucht, die Ursache für die Belastung herauszufinden und damit eine Überweisung zum entsprechenden Spezialisten (Seelsorger, Onkologe, Sozialarbeiter etc.) zu ermöglichen. Die fünf Kategorien sind: praktische Probleme, familiäre Probleme, emotionale Probleme, spirituelle/religiöse Belange und körperliche Probleme (Mehnert et al. 2006b). Empfohlen wird vom NCCN ein Cut-Off-Wert von fünf, ab dem ein Patient zusätzliche professionelle Hilfe benötigt (National Comprehensive Cancer Network 2003, Mehnert et al. 2006b). Ein zusammenfassendes Review berichtet von neun Studien mit 1477 Patienten, die untersucht haben, inwiefern das DT psychosoziale Belastungen bei Krebspatienten aufdecken kann. Es wurden eine Sensitivität von 77,1 Prozent, eine Spezifität von 66,5 Prozent, ein positiv prädiktiver Wert von 55,6 Prozent und ein negativ prädiktiver Wert von 82,8 Prozent ermittelt (Mitchell 2007). Da das DT ursprünglich als englische Version entwickelt wurde, war die erfolgreiche Prüfung der Übertragbarkeit sowie der Sensitivität und Spezifität für die deutsche Version, in der Distress mit „Belastung oder psychosozialer Belastung“ übersetzt wird, wichtig (Mehnert et al. 2006b).

Wie groß die Bedeutung von psychosozialer Belastung eingeschätzt wird, zeigt eine Publikation, in der diese als sechstes Vitalzeichen neben Puls, Temperatur, Atmung, Blutdruck und Schmerz aufgeführt wird (Holland et al. 2004).

Auch wenn sich viele Publikationen mit der Frage beschäftigen, nach welchen Kriterien geeignete Patienten für eine THS ausgewählt werden sollten, fehlen bisher Untersuchungen zu dem wichtigen Faktor der intraoperativen subjektiven Patientenbelastung. Kann bereits im Vorfeld der Operation eruiert werden, ob ein Patient sehr stark belastet sein wird, was im schlimmsten Fall zu einem Abbruch der Operation führen würde? Wäre es möglich, denjenigen Patienten, die eine THS unter Lokalanästhesie aufgrund der starken Stressbelastung nur sehr

schwer durchstehen würden, eine zusätzliche neuropsychologische Fachkraft während der Operation zur Seite zu stellen oder ihnen ein Verfahren in Vollnarkose anzubieten? Gibt es bei der operativen Therapie von Patienten mit IPS, ET und Dystonie Unterschiede im Belastungsniveau? In unserer Studie haben wir zu 21 Zeitpunkten während der THS unter Lokalanästhesie bei Patienten die subjektive intraoperative Belastung mithilfe einer VAS erhoben. Wir wollen durch unsere Untersuchungen diejenigen Faktoren, die die intraoperative subjektive Patientenbelastung bei neurochirurgischen Wachoperationen zur Behandlung von Bewegungsstörungen hauptsächlich beeinflussen, identifizieren. Die Erkenntnisse sollen zum einen bei der Patientenauswahl und Operationsplanung, zum anderen intraoperativ bei der Patientenbetreuung genutzt werden. Hiermit sollen optimale Ergebnisse bei der THS von Patienten mit Bewegungsstörungen bei größtmöglichem Patientenkomfort erreicht werden.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Datenerhebung und Operationsablauf

Vom 07.05.2007 bis zum 17.09.2015 wurden am UKE, Abteilung für Neurochirurgie, insgesamt 285 stereotaktische neurochirurgische Operationen durchgeführt. Es wurden Patienten mit medikamentös nicht mehr ausreichend behandelbaren Bewegungsstörungen therapiert. Neben den schwerpunktmäßig behandelten Patienten mit einem IPS wurden auch Patienten mit ET und mit einer Dystonie operiert. Das Behandlungsteam bestand aus Neurochirurgen, Anästhesisten und Neurophysiologen. Diese waren für die elektrophysiologischen Ableitungen und die optimale Platzierung der Elektroden, die nach der Test-Stimulation in verschiedenen Bereichen des jeweiligen Zielgebietes erfolgte, mit verantwortlich. Von ihnen wurde während der verschiedenen Phasen dieser Operation, die meistens am wachen Patienten durchgeführt wurde, die subjektive Belastung des Patienten erhoben. Der Patient wurde gebeten auf einer Skala von null bis zehn, wobei null „keine Belastung / kein Stress“ und zehn „größte vorstellbare Belastung / größter vorstellbarer Stress“ bedeuteten, sein aktuelles Belastungs- und Stressniveau zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Operation anzugeben. Die Abbildung zeigt das von uns adaptierte Thermometer nach Mehnert et al., welches wir in unserer Studie nutzten, um die subjektive intraoperative Patientenbelastung zu erfragen (Mehnert et al. 2006b).



Abbildung 1: Adaptation des Stressthermometers nach Mehnert et al. 2006b

Entscheidend für den Erfolg der stereotaktischen THS war eine sehr genaue Platzierung der Elektroden im Gehirn des Patienten unter Schonung umliegender Strukturen. Es wurde deshalb zusätzlich zur präoperativen MRT im Operationssaal eine CT bei bereits angelegtem stereotaktischem Ring durchgeführt, um diese Bilder mit der hochauflösenden MRT fusionieren zu können. Damit ließ sich die hohe räumliche Auflösung der MRT für die präoperative Planung des Zugangsweges nutzen. Es wurde bei jeder Operation eine CT vor Beginn der Operation und eine direkt nach der Operation noch im Operationssaal

durchgeführt. Diese stereotaktische CT enthielt Informationen über die Lage des Gehirns im Verhältnis zum Zielgerät, dem stereotaktischen Ring, und erfüllte drei verschiedene Aufgaben: Die Daten konnten zur Planung der Operation und zur Fusion mit der MRT genutzt werden. Zusätzlich war eine sofortige Lagekontrolle und Verifikation der Elektrodenposition möglich und außerdem konnten Fehlplatzierungen der Elektroden und intraoperative Komplikationen wie zum Beispiel Blutungen ausgeschlossen werden.

Da die aktive Mitarbeit des Patienten in bestimmten Operationsphasen benötigt wurde, war dieser während der Operation meistens wach. Es gab allerdings Fälle, in denen das vom Patienten empfundene Stressniveau und sein Zustand dies nicht erlaubten, sodass eine vorübergehende Sedierung des Patienten vorgenommen wurde oder selten sogar in Vollnarkose operiert wurde.

Zur Evaluierung des intraoperativen Stressniveaus wurde die Operation jeder Hemisphäre in die zehn in Tabelle 1 aufgeführten Operationsschritte gegliedert, in denen jeweils auf einer Skala von null bis zehn nach der vom Patienten wahrgenommenen intraoperativen Belastung gefragt wurde. Es wurde immer unabhängig von der Erkrankung zuerst die linke Hemisphäre operiert, danach folgte die Operation der rechten Hemisphäre. Zusätzlich wurde vor Beginn der Operation der ersten Hemisphäre der Schritt „Aufwachen“ erfasst. Hier wurde das Belastungsniveau des Patienten nach Befestigung des stereotaktischen Ringes vor Beginn des eigentlichen Eingriffs erfragt. Da der genaue Zeitpunkt, zu dem das Belastungsniveau des Patienten erhoben wurde, bei diesem Schritt extrem variabel war, wurde der Operationsschritt „Aufwachen“ bei der Auswertung der Daten nicht berücksichtigt.

**Tabelle 1: Operationsschritte bei der THS zur Behandlung von Bewegungsstörungen.**

Operationsschritt	Beschreibung des Operationsschrittes
1	Kurz vor dem ersten Hautschnitt
2	Kurz vor der Trepanation
3	Während der Trepanation
4	Kurz nach der Trepanation
5	Kurz vor der Mikroelektroden-Ableitung
6	Während der Mikroelektroden-Ableitung
7	Während der Test-Stimulation
8	Nach der Test-Stimulation
9	Nach der Testung der permanenten THS-Elektroden
10	Während der Fixation der Elektroden

Zentraler Teil der Operation ist die Test-Stimulation: Hierbei wird untersucht, inwiefern die Krankheitssymptome durch die elektrophysiologische Stimulation gelindert werden können und ob diese Nebenwirkungen hervorruft bzw. in welchem Teil des Zielgebietes diese am geringsten sind. Immer wieder wird der Patient aufgefordert, aktiv „mitzuarbeiten“: Bei der motorischen Testung führt er Wendebewegungen in rascher Folge aus. Man kann dann sehen, ob sich seine Beweglichkeit bereits intraoperativ bessert. Zur Provokation der Symptome wird der Patient aufgefordert, eine arithmetische Aufgabe zu lösen. In der Regel lässt sich so eine Tremor-Symptomatik verstärken. Das Verschwinden des Tremors unter Stimulation wiederum erlaubt Rückschlüsse auf die Effizienz eines Stimulationsortes hinsichtlich der Tremor-Suppression. Zur funktionellen Kartierung der operierten Tiefenregion des Gehirns (Neuronavigation) wird der Patient zum Beispiel aufgefordert zu berichten, ob die elektrische Stimulation sensible Missempfindungen auslöst. Die Aussage des Patienten verhindert eine zu nahe Lage der Elektrode an sensiblen Fasern und Kerngebieten, welche eine permanente elektrische Stimulation unmöglich machen würde. Eine Fehlplatzierung der Permanentelektrode an anderer Stelle würde andere unerwünschte Nebenwirkungen verursachen. Zur intraoperativen Testung der Sprache und anderer kognitiver Funktionen muss der Patient einen Ausdruck wie etwa „Reitende Postkutschenbrigade“ nachsprechen. Unter Hochfrequenzstimulation wird untersucht, ob die Sprech- und Sprachfunktion unbeeinträchtigt bleiben. Eine Dysarthrie gehört zu den häufigen Nebenwirkungen bei stereotaktischen Operationen im Thalamus und Subthalamus (Coenen et al. 2015).

### **3.2 Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die intraoperative Belastung**

Ziel der Untersuchung war die Identifizierung möglicher Einflussfaktoren auf die intraoperative Patientenbelastung bei der THS. Hieraus sollten Rückschlüsse für den Umgang mit Patienten bei stereotaktischen Wachoperationen gezogen werden. Sie sollten helfen, bei steigender Belastung des Patienten adäquat zu reagieren bzw. bereits im Vorfeld Risikofaktoren für eine hohe intraoperative subjektive Belastung zu eruieren und darauf entsprechend Einfluss zu nehmen.

Neben dem Belastungs- und Stresswert wurden hierfür bei jedem der Operationsschritte außerdem die Uhrzeit, die Menge des gegebenen Opioids Remifentanils in  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , der Blutdruck und die Herzfrequenz des Patienten ermittelt. Für die Auswertung des Patientenkollektivs wurden zusätzlich das Alter des Patienten zum Operationszeitpunkt, das Geschlecht, die Diagnose, die Erkrankungsdauer, die parkinsonspezifischen Scores (Hoehn- und Yahr- Score sowie UPDRS-Score) und der überweisende Arzt erfasst.

Eine Möglichkeit der Stadieneinteilung des IPS ist der Hoehn- und Yahr-Score, bei dem die Stadien 0 bis 5 in Schritten von jeweils 0,5 eingeteilt eine Auskunft über den Schweregrad der Erkrankung geben. Im Stadium 0 sind keine Erkrankungszeichen erkennbar, während der

Parkinsonpatient im Stadium 5 auf den Rollstuhl angewiesen bzw. sogar bettlägerig ist. Ein höherer Zahlenwert bedeutet somit eine schwerere Betroffenheit des Patienten. Bei dieser relativ groben Skala werden die motorischen Beeinträchtigungen untersucht, während nichtmotorische Symptome wie Demenz oder vegetative Symptome nicht berücksichtigt werden (Hoehn und Yahr 1998).

Eine weitere Möglichkeit, die Erkrankungsschwere in einem Zahlenwert zu erfassen, ist der UPDRS-Score. Dieser genauere Score berücksichtigt die Bereiche 1. kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung, 2. Aktivitäten des täglichen Lebens, 3. eine motorische Untersuchung und 4. Komplikationen der Behandlung als Unterpunkte (Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease 2003, Goetz et al. 2007).

Für unsere Untersuchungen waren die UPDRS-Werte für den motorischen Bereich (UPDRS-III) jeweils im On nach Einnahme der Parkinsonmedikamente und im Off nach einer Unterbrechung der medikamentösen Therapie für zwölf Stunden entscheidend. Die Verbesserung dieses Scores im On im Vergleich zum Off ermöglichte eine Vorhersage, inwiefern das IPS Levodopa-responsiv ist, und war ein wichtiger präoperativer Faktor zur Abschätzung der durch eine stereotaktische THS möglichen Verbesserungen der Parkinson-Symptomatik (Kleiner-Fisman et al. 2006). Für die folgenden Betrachtungen der intraoperativen Belastung war der UPDRS-Score im Off, das heißt ohne die vorherige Einnahme der Parkinsonmedikamente, entscheidend, da die Patienten im Off operiert wurden (Gross et al. 2006). Dadurch litten sie stärker unter den typischen Kardinalsymptomen der Parkinsonerkrankung: Rigor, Tremor, Akinese und posturale Instabilität. Die posturale Instabilität spielte dabei im Liegen keine Rolle.

### **3.3 Patientenkollektiv**

Im Zeitraum vom 07.05.2007 bis zum 17.09.2015 wurden bei 105 stereotaktischen Operationen vollständige Daten erhoben. Im Einzelnen waren dies 81 Patienten mit IPS (77,2 Prozent), zwölf Patienten mit ET (11,4 Prozent) und zwölf Patienten mit einer Dystonie (11,4 Prozent). Hauptaugenmerk lag auf den schwerpunktmäßig in Hamburg behandelten Patienten mit IPS, während Patienten der beiden anderen Subkollektive vor allem als Vergleichspopulationen dienten. Anhand dieser sollte festgestellt werden, ob die subjektiv wahrgenommene Belastung in Abhängigkeit vom Krankheitsbild unterschiedlich ist. Von den insgesamt 105 Patienten wurden nach der Datenerhebung 15 Patienten ausgeschlossen. Sechs Patienten wurden in Vollnarkose operiert und konnten deshalb keine Aussage über ihre intraoperative Belastung machen. Sechs Patienten wurden im On, das heißt unter dem Einfluss ihrer Parkinsonmedikamente, operiert. Dies beeinflusst die Schwere der intraoperativ auftretenden Parkinsonsymptome Rigor, Tremor sowie Akinese und reduziert das Auftreten von Off-Dyskinesien. Vermutlich resultierte hieraus eine Minderung der Belastung. Deshalb

wurden die Patienten ausgeschlossen. Neben der Operation der Patienten mit IPS im STN wurden einzelne Patienten in den anderen möglichen Kerngebieten VIM und GPi operiert. Da sich eine Stimulation je nach Kerngebiet verschieden auf die intraoperativ wahrgenommene Belastung auswirken kann, sind auch diese Parkinsonpatienten mit einem vom STN abweichenden Stimulationsgebiet in den folgenden Analysen nicht berücksichtigt worden.

Die finale Analysegruppe bestand aus 90 Patienten, 67 Patienten mit IPS, zwölf Patienten mit ET und elf Patienten mit Dystonie. Es wurden 35 weibliche (38,9 Prozent) und 55 männliche Patienten (61,1 Prozent) behandelt, eine für das in Hamburg in der Vergangenheit operierte Gesamtkollektiv repräsentative Verteilung. Beim IPS wurden 40,3 Prozent Frauen und 59,7 Prozent Männer, beim ET 27,3 Prozent Frauen und 72,7 Prozent Männer und bei den Dystonie-Patienten 41,7 Prozent Frauen und 58,3 Prozent Männer operiert.

Bei den Patienten mit IPS betrug das durchschnittliche Alter zum Operationszeitpunkt 62,2 Jahre (Minimum 43,9 Jahre und Maximum 74,7 Jahre) und bei den Patienten mit ET 64,4 Jahre (Minimum: 49,5 Jahre und Maximum 76,6 Jahre). Die Dystonie-Patienten waren zum Zeitpunkt des Eingriffs im Durchschnitt 55,9 Jahre alt und insgesamt jünger als die anderen Patientengruppen (Minimum: 36,1 Jahre und Maximum: 72,8 Jahre).

Die Erkrankungsdauer der Patienten mit IPS variierte zwischen drei und 30 Jahren, die mittlere Erkrankungsdauer betrug 12,8 Jahre. Eine größere Spannbreite der Erkrankungsdauer ergab sich bei den Subgruppen der Patienten mit ET (Mittelwert: 18 Jahre; Minimum: 7 Jahre; Maximum: 46 Jahre) und der Patienten mit einer Dystonie (Mittelwert: 15,5 Jahre; Minimum 3 Jahre; Maximum: 56 Jahre).

Das Zielgebiet der eingeschlossenen Patienten mit IPS war der STN. Alle Patienten mit ET wurden im VIM operiert, während bei den Betroffenen mit einer Dystonie zu 66,7 Prozent der GPi und zu 50 Prozent der VIM das Zielgebiet waren. Zwei Patienten mit Dystonie wurden in beiden Zielgebieten, also im GPi und im VIM, operiert.

Da das UKE eng mit der neurologischen Schwerpunktpraxis von Herrn Dr. C. Oehlwein in Gera (Thüringen) zusammenarbeitet, stammten die Patienten nicht nur aus Hamburg und Umgebung, sondern rund ein Drittel der Patienten (32,2 Prozent) auch aus einem anderen geographischen Einzugsgebiet (Thüringen und Sachsen; 26 Parkinsonpatienten und drei Tremor-Patienten).

Im Vorfeld wurde definiert, welche Patienten in die Untersuchung aufgenommen werden sollen und wie ein hinreichend vollständiger Datensatz zu definieren ist. Eine Hemisphäre wurde als vollständig betrachtet, wenn mindestens acht der zehn Operationsschritte einer Hemisphäre, also 80 Prozent der Daten, vollständig erfasst wurden. Dabei wurden auch diejenigen Datensätze mit einbezogen, bei denen lediglich eine Hemisphäre vollständig erfasst wurde

bzw. diejenigen Fälle, bei denen nur eine Hemisphäre operiert wurde. Von den insgesamt 90 Patienten wurden in 57 Fällen beide Hemisphären vollständig erfasst (41 Patienten mit IPS, acht Patienten mit einer Dystonie und acht Patienten mit ET), in 23 Fällen nur die erste Hemisphäre (18 Patienten mit IPS, ein Patient mit einer Dystonie und vier Patienten mit ET) und in zehn Fällen nur die zweite Hemisphäre (acht Patienten mit IPS und zwei Patienten mit einer Dystonie). Insgesamt lagen 80 vollständige Datensätze für die erste Hemisphäre und 67 vollständige Datensätze für die zweite Hemisphäre vor. Der Grund für die teilweise unvollständige Erfassung der Belastungswerte lag im organisatorischen Bereich. Für die vollständige Erfassung des Belastungsniveaus musste dauerhaft eine weitere Person außerhalb des Operations- und Anästhesieteams anwesend sein, eine im Klinikalltag nicht immer zu ermöglichende Voraussetzung. Bei insgesamt 33 Patienten lagen lediglich für eine Hemisphäre vollständige Daten vor. Bei den vier Patienten mit ET aus diesem Kollektiv wurde nur eine Hemisphäre operiert, während bei den 26 Parkinsonpatienten und den drei Patienten mit einer Dystonie die jeweils andere Hemisphäre nur unvollständig erfasst wurde.

Ein Teil der Patienten war während der gesamten Operation wach und konnte zu jedem Zeitpunkt das Belastungsniveau angeben. Der andere Teil der Patienten war während eines Teils der Operation durch die Medikamente stark sediert und phasenweise nicht ansprechbar. Patienten, die während der kompletten Operation in Vollnarkose waren, wurden aus der Analysegruppe ausgeschlossen. Die Gruppe der Patienten, die zwar nicht narkotisiert war, aber dennoch nicht zu allen Zeitpunkten die Frage nach ihrer intraoperativen Belastung beantworten konnte, war sehr inhomogen. Für die Analyse wurde für den Einflussfaktor „Zustand des Patienten während der Operation“ folgende Subgruppenbildung vorgenommen: Alle diejenigen Patienten, die bei maximal 20 Prozent der Operationsschritte keine Angabe zu ihrer Belastung machen konnten, wurden zusammen mit den Patienten, die die ganze Zeit wach waren, in der Subgruppe „awake“ zusammengefasst. Alle Patienten, die mehr als 20 Prozent der Operationsschritte aufgrund tieferer Sedierung keine Angaben zu ihrer Belastung machen konnten, wurden in die Subgruppe „sleep“ aufgenommen. Von den 67 Patienten mit IPS gehörten 54 Patienten zur Subgruppe „awake“ und 13 Patienten zur Subgruppe „sleep“. Bei den Dystonie-Patienten waren neun Patienten der Subgruppe „awake“ und zwei der Subgruppe „sleep“ zugeordnet, bei den Tremor-Patienten waren es elf Patienten in der Subgruppe „awake“ und ein Patient in der Subgruppe „sleep“.

Um einen objektiven Eindruck zu gewinnen, wie schwer die Patienten mit IPS betroffen waren, wurden der Hoehn- und Yahr-Score und der UPDRS-Score im On bzw. Off ermittelt (Hoehn und Yahr 1998, Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease 2003, Goetz et al. 2007). Der durchschnittliche Hoehn- und Yahr-Score der Patienten mit IPS betrug 2,8 (Minimum: 1,0 und Maximum: 5,0). Beim UPDRS-Score wurde ausschließlich der motorische Teil betrachtet. Der motorische UPDRS-Score betrug im On

durchschnittlich 18,0 (Minimum 2,0 und Maximum: 44,0) und im Off durchschnittlich 36,5 (Minimum 15,0 und Maximum: 67,0). Die aus den beiden UPDRS-Scores errechnete prozentuale Verbesserung im On im Vergleich zum Off lag im Mittel bei 52,8 Prozent (Minimum: 7,4 Prozent und Maximum: 90,5 Prozent).

Schwerpunkt der statistischen Auswertung war neben einem Vergleich der drei Krankheitsbilder (IPS, ET und Dystonie) das Patientenkollektiv mit IPS, bei dem beide Hemisphären vollständig erfasst wurden. Dieses Subkollektiv bestand aus 41 Patienten, 20 weiblichen (48,8 Prozent) und 21 männlichen Patienten (51,2 Prozent). In dieser Subgruppe betrug das Alter zum Operationszeitpunkt im Durchschnitt 62,7 Jahre (Minimum: 45,6 Jahre und Maximum 74,7 Jahre) und die Erkrankungsdauer im Mittel 12,5 Jahre (Minimum: 3 Jahre und Maximum 25 Jahre). Zielgebiet war bei allen Patienten der STN. 17 Patienten (41,5 Prozent) stammten aus der Praxis von Herrn Dr. C. Oehlwein, 24 Patienten (58,5 Prozent) wurden größtenteils aus Praxen der Region Hamburg und Schleswig-Holstein ins UKE überwiesen. 31 Patienten (75,6 Prozent) gehörten zur Subgruppe „awake“, das heißt, sie haben maximal 20 Prozent der Operationsschritte nicht auf die Frage nach ihrer intraoperativen Belastung antworten können, weil sie zu stark sediert waren. Zehn Patienten (24,4 Prozent) waren der Subgruppe „sleep“ zuzuordnen, da sie bei mehr als 20 Prozent der Operationsschritte wegen stärkerer Sedierung keine Angabe zu ihrem Belastungsniveau machen konnten. Der Hoehn- und Yahr-Score betrug im Mittel 2,9 (Minimum: 1,0 und Maximum: 5,0), der motorische UPDRS-Score im On 18,2 (Minimum: 4,0 und Maximum: 44,0) und der motorische UPDRS-Score im Off 36,6 (Minimum: 19,0 und Maximum: 67). Die prozentuale Verbesserung des motorischen UPDRS-Scores belief sich im Mittel auf 51,0 Prozent (Minimum: 7,4 Prozent und Maximum: 84,6 Prozent).

### **3.4 Auswertung mit SPSS**

Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Statistik- und Analysesoftware SPSS (Statistical Package for the Social Science; IBM SPSS Statistics Inc., Chicago, IL, USA), Version 23. Für die Datenstruktur wurde ein Longitudinalmodell verwendet. Hierbei wurde jeder der 21 Operationsschritte eines Patienten in einer neuen Zeile erfasst und somit der Aspekt der Betrachtung verschiedener Phasen der Operation, der zur Analyse der intraoperativen Belastung entscheidend war, berücksichtigt.

Die statistischen Basisdaten umfassten die Verteilung der drei Krankheitsbilder, das jeweilige Geschlechterverhältnis, den Zustand des Patienten während der Operation, den Überweiser, die parkinsonspezifischen Scores (Hoehn- und Yahr-Score sowie den motorischen UPDRS-Score im On und im Off), das Alter des Patienten zum Operationszeitpunkt, die Erkrankungsdauer sowie die Operationsdauer. Neben der intraoperativen Belastung wurden zu jedem der 21 Zeitpunkte die Uhrzeit, die Remifentanilgabe ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), der systolische und

diastolische Blutdruck sowie die Herzfrequenz erfasst. Das gesamte am Ende eingeschlossene Kollektiv aus Patienten mit IPS, ET und Dystonie wurde analysiert. Schwerpunkt der Auswertung war das Krankheitsbild des IPS. Hierbei wurde die Subgruppe der Parkinsonpatienten, bei der beide Hemisphären vollständig erfasst wurden, analysiert.

Für den Vergleich der Operationsdauer wurde der Zeitabschnitt „Kurz vor der Trepanation der ersten Hemisphäre“ bis „Nach der Test-Stimulation der zweiten Hemisphäre“ gewählt. Diese Operationsschritte umfassten alle entscheidenden Operationsphasen, waren bei fast allen Patienten vollständig erfasst und zeitlich in einem engen Rahmen festgelegt. Bei denjenigen Patienten, bei denen einer dieser Operationsschritte dennoch nicht notiert wurde, wurde die Operationsdauer hilfsweise mit folgender Methode berechnet: Die Durchschnittsdauer jedes einzelnen Operationsschrittes getrennt nach den Krankheitsbildern wurde ermittelt. Bei einem fehlenden Operationsschritt eines Patienten wurden der Zeitpunkt des nächstfolgenden bzw. des vorherigen noch erfassten Operationsschrittes und die durchschnittliche Dauer für den nicht erfassten Operationsschritt anstelle dessen zur Berechnung der Operationsdauer genutzt.

Für eine grobe Einschätzung der jeweiligen intraoperativen Belastung wurden die Mittelwerte der Belastung der gesamten Operation, der ersten sowie der zweiten Hemisphäre berechnet. Da bei einigen der Patienten nur acht der zehn Operationsschritte vollständig erfasst wurden, wurde zur Minimierung von Verzerrungen zunächst der Mittelwert der Belastung jedes einzelnen Operationsschrittes berechnet und anschließend aus diesen Daten der Mittelwert der Gesamtoperation eines Kollektivs ermittelt. Auf diese Weise wurde jeder Operationsschritt gleich stark gewichtet im Mittelwert der Gesamtoperation abgebildet. Mittelwerte der Herzfrequenz, des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie der Remifentanilgabe der Gesamtoperation wurden bestimmt.

Für die Analysegruppen wurden Verläufe der Belastung, der normierten Belastung, des systolischen und diastolischen Blutdrucks, der Herzfrequenz und der Remifentanilgabe graphisch mit Hilfe von SPSS dargestellt. Die normierte Belastung wurde definiert als der Quotient der Belastung des jeweiligen Operationsschrittes und des Mittelwertes der Belastung der Gesamtoperation eines einzelnen Patienten. Da der Schritt „Aufwachen“ bei den verschiedenen Patienten in einem extrem variablen Zeitfenster erfasst wurde, wurde dieser Schritt bei der Berechnung der normierten Belastung nicht mit einbezogen. Bei der Analysegruppe der Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären wurden zusätzlich Patienten mit differierender Erkrankungsdauer (Erkrankungsdauer maximal elf Jahre bzw. Erkrankungsdauer mehr als elf Jahre), Patienten in verschiedenen Zuständen während der Operation (Vergleich „awake“ und „sleep“) sowie Patienten von unterschiedlichen Überweisern verglichen. Außerdem wurden die beiden operierten Hemisphären verglichen.

Um den Effekt mehrerer Einflussgrößen auf die intraoperative Belastung in einem Modell darzustellen, wurde ein allgemeines gemischtes lineares Modell (SPSS-Routine MIXED) verwendet (Peugh und Enders 2005). Ein ausreichend großer Datensatz war Voraussetzung für die Verwendung dieses gemischten linearen Modells. Bei der Betrachtung des gesamten am Ende eingeschlossenen und analysierten Kollektivs, das aus 90 Patienten bestand, und bei den Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären, die Schwerpunkt der Analyse waren, waren diese Bedingungen erfüllt und damit die Verwendung eines gemischten linearen Modells möglich. Bei den Subgruppen der Patienten mit ET und Dystonie, die lediglich als Vergleichsgruppen dienten, war die Patientenzahl mit elf bzw. zwölf Patienten nicht ausreichend, um dieses Modell zur alleinigen Analyse des jeweiligen Krankheitsbildes zu verwenden. Bei der separaten Betrachtung dieser beiden Krankheitsbilder wurde die Analyse deshalb auf die deskriptive Ebene beschränkt.

Für den einzelnen Patienten und für jede Hemisphäre eines Patienten wurden zufällige Effekte und eine Varianzkomponenten-Kovarianzstruktur (VC) angenommen. Der Operationsschritt wurde als Messwiederholung innerhalb einer Hemisphäre und eines Patienten unter Verwendung einer Kovarianzstruktur für Autoregression 1. Ordnung und einer heterogenen Varianz (ARH1) betrachtet.

Im Initialmodell wurde die Abhängigkeit der intraoperativen Belastung von den kategorialen Variablen Geschlecht, Hemisphäre, Operationsschritt, dem Wechselwirkungsterm Hemisphäre\*Operationsschritt, der Diagnose (IPS, ET und Dystonie) und dem Zustand des Patienten während der Operation („awake“ und „sleep“) sowie von den metrischen Variablen UPDRS-Score im Off, Alter zum Zeitpunkt der Operation, Erkrankungsdauer, Operationsdauer, Remifentanilgabe und Remifentanilgabe des vorherigen Operationsschrittes betrachtet. Der Wechselwirkungsterm Hemisphäre\*Operationsschritt untersuchte, ob es für die Operationsschritte Hemisphären-spezifische Effekte gab.

Als feste Effekte wurden im Initialmodell die Hemisphäre, der Operationsschritt, der Zustand des Patienten während der Operation, das Geschlecht, der UPDRS-Score im Off, das Alter zum Operationszeitpunkt, die Erkrankungsdauer, die Operationsdauer, die Remifentanilgabe, die Remifentanilgabe des vorherigen Operationsschrittes und der Wechselwirkungsterm Hemisphäre\*Operationsschritt betrachtet.

Ausgehend vom Initialmodell wurden die nichtsignifikanten Effekte unter Verwendung einer Maximum-Likelihood-Schätzung (ML) via hierarchischer schrittweiser Rückwärtselimination entfernt. Bei Nichtsignifikanz wurde der Wechselwirkungsterm Hemisphäre\*Operationsschritt vor den einzelnen Faktoren Hemisphäre und Operationsschritt entfernt. Auf diese Weise war es möglich, ein anfangs sehr kompliziertes Initialmodell schrittweise zu reduzieren und ein kompaktes finales Modell zu entwickeln, in dem nur noch Faktoren mit einem

Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  aufgeführt waren. Anschließend wurde das erhaltene finale Modell mit der Restricted Maximum-Likelihood-Methode (REML) noch einmal berechnet.

Die modellberechneten Randmittelwerte mit zugehörigen 95% Konfidenzintervallen der einzelnen Kategorien kategorialer Einflussgrößen wurden berechnet und paarweisen Vergleichen unterzogen.

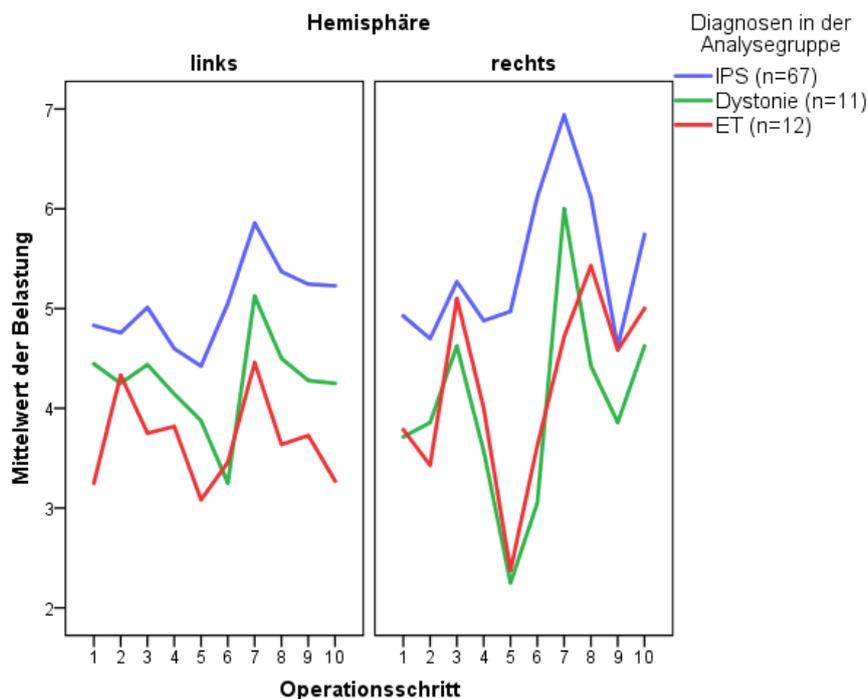
Die Verteilung der abhängigen Variablen wurde via Histogramm und Boxplot beurteilt und es wurden keine nennenswerten Abweichungen von der Normalverteilung gefunden. Der Datensatz war aus homogenen Varianzen aufgebaut und es sprach nichts gegen die verwendeten statistischen analytischen Tests. Da es sich um eine explorative Studie handelte, wurde der alpha-Fehler nicht für multiple Tests adjustiert.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Vergleich der drei Krankheitsbilder: IPS, ET und Dystonie

#### 4.1.1 Intraoperative Belastung bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie

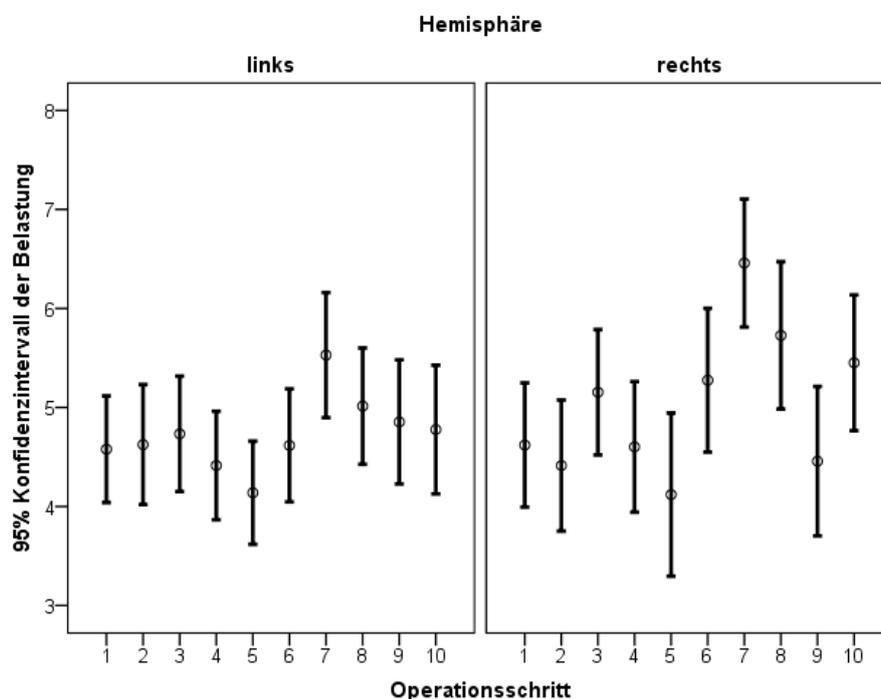
Die Mittelwerte der intraoperativen Belastung bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie sind in Abbildung 2 dargestellt. Die subjektive Belastung war bei den Parkinsonpatienten im Operationsverlauf größer als diejenige der Patienten mit ET oder mit einer Dystonie. In der zweiten Hemisphäre wiesen die Patienten insgesamt ein höheres Belastungsniveau auf als in der ersten Hemisphäre. Auch wenn die durchschnittlichen Werte des Stress- und Belastungsniveaus bei den drei Krankheitsbildern unterschiedlich waren, zeigte sich für alle Indikationen das gleiche Muster mit zwei Belastungsspitzen. Dies waren zum einen die Trepanation (Operationsschritt 3) und zum anderen die elektrophysiologische Test-Stimulation (Operationsschritt 7) zusammen mit den angrenzenden Schritten während der Mikroelektrodenableitung (Operationsschritt 6) und nach der Test-Stimulation (Operationsschritt 8), wobei die drei letztgenannten Schritte ein durchschnittlich höheres Belastungsniveau aufwiesen als die Trepanation.



**Abbildung 2: Mittelwerte der Belastung bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie:** Dargestellt sind die Mittelwerte der intraoperativen Belastung bei Patienten mit IPS (n=67), ET (n=12) und Dystonie (n=11) in Abhängigkeit vom Operationsschritt. Getrennt dargestellt sind die zuerst operierte linke und die anschließend operierte rechte Hemisphäre. Man beachte einerseits die Unterschiede im Belastungsniveau beim Vergleich der drei Krankheitsbilder mit einer größeren Belastung der Patienten mit IPS und andererseits die Maxima der Belastung zum Zeitpunkt der Trepanation (Operationsschritt 3) und der Test-Stimulation (Operationsschritt 7) zusammen mit den angrenzenden Schritten während der

Mikroelektrodenableitung (Operationsschritt 6) und nach der Test-Stimulation (Operationsschritt 8). Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1. Eine Darstellung der Belastung mit Konfidenzintervallen erfolgt im Appendix in Abbildung 20, Abbildung 21 und Abbildung 22.

Abbildung 3 zeigt die 95%-Konfidenzintervalle der mittleren Belastung aller Patienten mit IPS, ET und Dystonie mit einer im Durchschnitt höheren Belastung in der als zweites operierten rechten Hemisphäre. Beim Gesamtkollektiv betrug die mittlere Belastung zum Zeitpunkt der Trepanation (Operationsschritt 3) in der ersten Hemisphäre 4,7 und in der zweiten Hemisphäre 5,2. Beim Schritt „Während der Test-Stimulation“ (Operationsschritt 7) sind die höchsten durchschnittlichen Belastungen bei den Patienten aufgetreten, in der ersten Hemisphäre wurde eine mittlere Belastung von 5,5 und in der zweiten Hemisphäre von 6,5 erreicht.



**Abbildung 3: 95%-Konfidenzintervalle der Mittelwerte der Belastung bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie:** Dargestellt sind die Mittelwerte der Belastung der einzelnen Operationsschritte und die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle aller Patienten mit IPS, ET und Dystonie (n=90). Getrennt dargestellt sind die zuerst operierte linke und die anschließend operierte rechte Hemisphäre. Man beachte einerseits die starke Belastung der Patienten zum Zeitpunkt der Test-Stimulation (Operationsschritt 7) sowie andererseits die Unterschiede im Belastungsniveau beim Vergleich der zuerst operierten linken und der anschließend operierten rechten Hemisphäre. Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1.

Während der Test-Stimulation (Operationsschritt 7) wurde überprüft, an welcher exakten Position die Elektroden optimalerweise platziert werden müssen, um einerseits eine bestmögliche Wirkung und andererseits keine sprachlichen und motorischen Funktionen einzuschränken oder sensible Missempfindungen hervorzurufen. Der Mittelwert der Belastung

betrug hier bei den Patienten mit IPS in der ersten Hemisphäre 5,9 und in der zweiten Hemisphäre 6,9. Auch bei den Dystonie-Patienten zeigten sich Belastungsspitzen zum Zeitpunkt der Test-Stimulation. Ihre Belastung belief sich in der ersten Hemisphäre auf 5,1 und in der zweiten Hemisphäre auf 6,0. Die Tremor-Patienten waren in der ersten Hemisphäre während der Test-Stimulation (Operationsschritt 7: 4,5) und in der zweiten Hemisphäre beim sehr kurz auf die Test-Stimulation folgenden Schritt „Nach der Test-Stimulation“ (Operationsschritt 8: 5,4) im Durchschnitt am belastetsten. Die Belastung während der Test-Stimulation der zweiten Hemisphäre betrug bei ihnen 4,7.

Der Großteil der Patienten war bei der Operation der zweiten Hemisphäre erschöpfter und gestresster mit entsprechend höheren Belastungswerten. Bei einzelnen Patienten wurden dagegen während der zweiten Hemisphäre reduzierte Belastungswerte ermittelt (Appendix Abbildung 23). Im Einzelnen waren dies sechs Patienten mit einem IPS und ein Patient mit einer Dystonie.

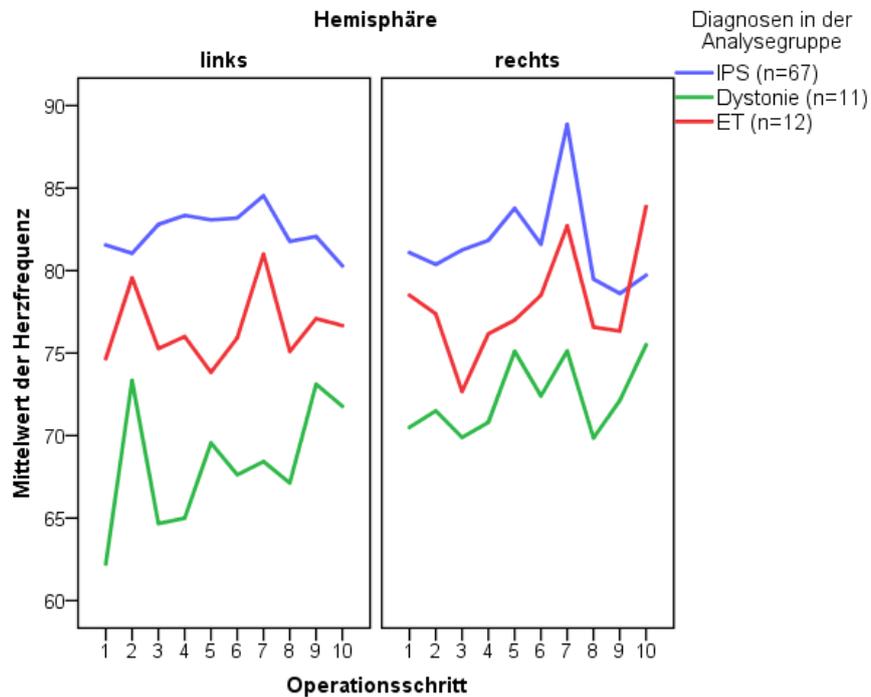
Die Mittelwerte der Gesamtbelastung unterschieden sich zwischen den drei Krankheitsbildern. Die durchschnittliche Gesamtbelastung betrug bei Patienten mit IPS 5,2, bei Patienten mit ET 3,9 und bei Patienten mit Dystonie 4,1. Bei Betrachtung nur der ersten operierten Hemisphäre wiesen die Parkinsonpatienten eine mittlere Belastung von 5,0, die Tremor-Patienten eine mittlere Belastung von 3,7 und die Dystonie-Patienten eine mittlere Belastung von 4,3 auf. Bei der zweiten Hemisphäre betrug der Mittelwert der Belastung bei den Parkinsonpatienten 5,4, bei den Tremor-Patienten 4,2 und bei den Dystonie-Patienten 4,0

Geringere Unterschiede zwischen Patienten mit IPS, ET und Dystonie waren für die mittleren normierten Belastungen, die im Appendix in Abbildung 24 dargestellt sind, erkennbar. Diese normierte Belastung wurde definiert als der Quotient aus der Belastung des einzelnen Operationsschrittes und der Durchschnittsbelastung der Gesamtoperation eines Patienten. Auch hier waren die Belastungsspitzen zum Zeitpunkt der Trepanation (Operationsschritt 3) und der Test-Stimulation (Operationsschritt 7) erkennbar.

#### **4.1.2 Verlauf der Vitalparameter bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie**

Die Verläufe der Vitalparameter Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck wurden als zusätzliche indirekte Anhaltspunkte bezüglich der Belastung der Patienten erfasst. Die durchschnittliche Herzfrequenz im Verlauf der gesamten Operation betrug bei den Patienten mit IPS 82,0/Minute, bei den an ET Erkrankten im Mittel 77,2/Minute und bei den an Dystonie Erkrankten dagegen nur 70,3/Minute (Abbildung 4). Diese relativen Unterschiede zwischen den verschiedenen Erkrankungen mit höheren Herzfrequenzen bei den Patienten mit IPS waren praktisch während des gesamten Operationsverlaufs festzustellen (parallele Kurvenverläufe) und damit nicht zum Beispiel eine Folge von temporären Herzfrequenzanstiegen (Abbildung 4). An dieser Stelle hervorzuheben ist der Schritt der Test-

Stimulation (Operationsschritt 7), bei dem bei allen drei Erkrankungen parallele Peaks aufgezeigt wurden (Abbildung 4).



**Abbildung 4: Mittelwerte der Herzfrequenzen bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie:** Dargestellt sind die durchschnittlichen Herzfrequenzen bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie in Abhängigkeit vom Operationsschritt. Getrennt dargestellt sind die zuerst operierte linke und die anschließend operierte rechte Hemisphäre. Man beachte einerseits die Unterschiede im Herzfrequenzniveau beim Vergleich der Krankheitsbilder mit höheren Herzfrequenzen bei den Patienten mit IPS und niedrigeren Herzfrequenzen bei den Patienten mit Dystonie sowie andererseits die Maxima zum Zeitpunkt der Test-Stimulation (Operationsschritt 7). Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1.

Der mittlere systolische Blutdruck der Gesamtoperation betrug bei den Parkinsonpatienten 144,6mmHg (erste Hemisphäre: 146,9mmHg und zweite Hemisphäre: 142,4mmHg), bei den Tremor-Patienten 144,8mmHg (erste Hemisphäre: 144,4mmHg und zweite Hemisphäre: 145,1mmHg) und bei den Dystonie-Patienten 144,4mmHg (erste Hemisphäre: 145,4mmHg und zweite Hemisphäre: 143,4mmHg).

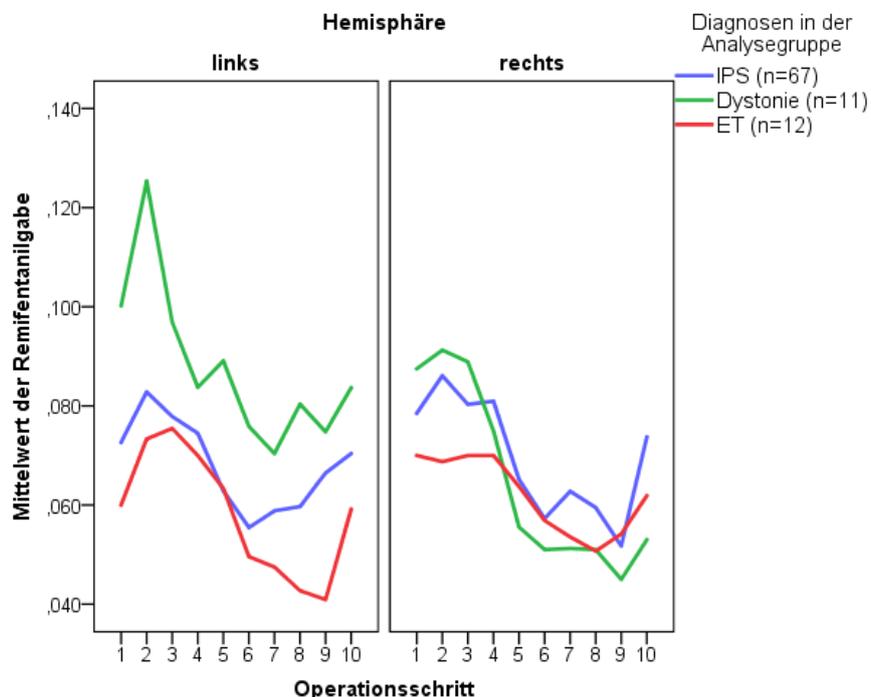
Der mittlere diastolische Blutdruck belief sich bei den Parkinsonpatienten auf 67,4mmHg (erste Hemisphäre: 68,2mmHg und zweite Hemisphäre: 66,6mmHg), bei den Tremor-Patienten auf 72,5mmHg (erste Hemisphäre: 71,7mmHg und zweite Hemisphäre: 73,2mmHg) und bei den Dystonie-Patienten auf 71,6mmHg (erste Hemisphäre: 71,5mmHg und zweite Hemisphäre: 71,6mmHg).

Der Verlauf des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei den Patienten mit IPS, ET und Dystonie ist im Anhang in Abbildung 25 und Abbildung 26 dargestellt.

### 4.1.3 Verlauf der Remifentanilgabe bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie

Zur leichten Analgosedierung wurde den Patienten während der Operation das sehr kurzwirksame Opioid Remifentanil verabreicht. Im Durchschnitt erhielten die Parkinsonpatienten 0,069 µg/kg/min, die Tremor-Patienten 0,060 µg/kg/min und die Dystonie-Patienten 0,077 µg/kg/min Remifentanil.

Den Dystonie-Patienten wurde bei der Operation der ersten Hemisphäre vergleichsweise viel Remifentanil gegeben. Mittlere Flussraten von 0,125 µg/kg/min wurden dabei während des Operationsschrittes „Vor der Trepanation“ (Operationsschritt 2; Minimum: 0,02 µg/kg/min und Maximum: 0,25 µg/kg/min) erreicht. Zu diesem Zeitpunkt erhielten die Parkinsonpatienten durchschnittlich nur 0,083 µg/kg/min Remifentanil (Minimum: 0 µg/kg/min und Maximum: 0,25 µg/kg/min) und die Tremor-Patienten nur 0,073 µg/kg/min Remifentanil (Minimum: 0,02 µg/kg/min und Maximum: 0,15 µg/kg/min). Bei der Operation der zweiten Hemisphäre wurden unabhängig von der Erkrankung ähnliche Dosierungen Remifentanil gegeben. Im Verlauf der Operation einer Hemisphäre reduzierte sich die jeweilige mittlere Remifentanilgabe mit entsprechend geringeren Flussraten zum Zeitpunkt der Test-Stimulation (Operationsschritt 7), da die Mitarbeit eines wachen und kooperationsfähigen Patienten zu diesem Zeitpunkt benötigt wurde. In der Abbildung 5 ist der zeitliche Verlauf der Remifentanilgabe in Abhängigkeit von der Diagnose dargestellt.



**Abbildung 5: Mittelwerte der Remifentanilgabe bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie:** Dargestellt ist die mittlere Remifentanilgabe bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie in Abhängigkeit vom Operationsschritt. Getrennt dargestellt sind die zuerst operierte linke und die anschließend operierte rechte Hemisphäre. Man beachte einerseits die hohen Remifentanilgaben, die zu Beginn der Eingriffe

an beiden Hemisphäre verabreicht wurden, und andererseits die erhöhten Remifentanilgaben bei den Dystonie-Patienten bei der Operation der ersten Hemisphäre. Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1. Auf eine Darstellung der Konfidenzintervalle wurde aus Übersichtlichkeitsgründen verzichtet.

#### **4.1.4 Operationsdauer bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie**

Die mittlere Operationsdauer, angegeben als das Zeitintervall „Kurz vor der Trepanation der ersten Hemisphäre“ bis „Nach der Test-Stimulation der zweiten Hemisphäre“, betrug bei den Parkinsonpatienten 314 Minuten (Minimum: 168 Minuten und Maximum: 440 Minuten), bei den Tremor-Patienten 306 Minuten (Minimum: 167 Minuten und Maximum: 415 Minuten) und bei den Dystonie-Patienten 302 Minuten (Minimum: 180 Minuten und Maximum: 433 Minuten). Bei der Dauer der Operation zeigten sich demnach kaum Unterschiede in Abhängigkeit von der jeweiligen Diagnose. Im Appendix in Tabelle 5 ist die Dauer der einzelnen Operationsschritte detailliert aufgeschlüsselt.

#### **4.1.5 Einflussgrößen der intraoperativen Belastung im gemischten linearen Modell bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie**

Das gemischte lineare Modell zeigte, welche Faktoren einen signifikanten Einfluss auf die subjektive intraoperative Patientenbelastung hatten: Die geringste Signifikanz wies das Geschlecht auf ( $p=0,868$ ), gefolgt von der Erkrankungsdauer ( $p=0,409$ ), der Operationsdauer ( $p=0,258$ ), dem UPDRS-Score im Off ( $p=0,250$ ), der Remifentanilgabe ( $p=0,957$ ), dem Alter zum Operationszeitpunkt ( $p=0,565$ ) und dem Zustand des Patienten während der Operation ( $p=0,477$ ). Der Wechselwirkungsterm Hemisphäre\*Operationsschritt ( $p=0,421$ ) und die Einflussgröße Hemisphäre ( $p=0,747$ ) wurden als letzte nicht signifikante Faktoren aus dem Modell gestrichen. Im Finalmodell mit dem Unterbefehl „/METHOD=REML“ (Restricted maximum likelihood) hatten die folgenden drei Faktoren einen signifikanten Einfluss auf die Patientenbelastung:

Die Operationsphase (Operationsschritte 1-10 ohne Unterscheidung zwischen linker und rechter Hemisphäre) wies ein Signifikanzniveau von  $p<0,001$  auf. Der Schritt der Test-Stimulation (Operationsschritt 7) wurde von den Patienten am stärksten belastend wahrgenommen und unterschied sich beim paarweisen Vergleich der Operationsschritte signifikant von allen anderen Operationsschritten. Da der paarweise Vergleich den Faktor der Remifentanilgabe des vorherigen Operationsschrittes („remi\_lag1“) enthielt, für den es bei Schritt eins keinen definierten Wert gab, sind nur die Schritte zwei bis zehn aufgeführt worden. In Tabelle 2 ist für jeden Operationsschritt beim paarweisen Vergleich der Operationsschritte das Signifikanzniveau aufgeführt. Im Appendix im Absatz 8.6 ist eine detaillierte Beschreibung des paarweisen Vergleichs der Operationsschritte des gemischten linearen Modells aufgeführt.

**Tabelle 2: Paarweiser Vergleich der Operationsschritte bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie:**  
Dargestellt ist das jeweilige Signifikanzniveau beim paarweisen Vergleich der Operationsschritte. Rot hervorgehoben sind dabei die Vergleiche von Operationsschritten mit einem Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$ . Man beachte den Schritt der Test-Stimulation (Operationsschritt 7), der sich von allen anderen Operationsschritten signifikant unterschied.

Operationsschritt	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2									
3	0,000								
4	0,579	0,001							
5	0,496	0,000	0,172						
6	0,052	0,317	0,115	0,004					
7	0,000	0,007	0,000	0,000	0,000				
8	0,000	0,366	0,001	0,000	0,059	0,020			
9	0,023	0,664	0,063	0,008	0,634	0,002	0,127		
10	0,041	0,486	0,108	0,016	0,828	0,001	0,114	0,762	

Der Faktor der Diagnose (IPS, ET und Dystonie) erreichte im gemischten linearen Modell ein Signifikanzniveau von  $p=0,012$ . Die subjektive intraoperative Belastung der Patienten mit IPS unterschied sich signifikant von der Belastung der Patienten mit ET ( $p=0,015$ ) und mit einer Dystonie ( $p=0,034$ ). Keine signifikanten Unterschiede konnten für den Vergleich der Belastung von Patienten mit ET und mit einer Dystonie gezeigt werden ( $p=0,856$ ).

Der Faktor der Remifentanilgabe des vorherigen Operationsschrittes wies im gemischten linearen Modell ein Signifikanzniveau von  $p=0,038$  auf. Bei der Remifentanilgabe zeigte sich eine negative Korrelation, das heißt bei einer Erhöhung der Remifentanilflussraten reduzierte sich im folgenden Operationsschritt die Belastung. Bei einer Erhöhung der Remifentanilflussrate um  $0,04 \mu\text{g/kg/min}$  würde dies beispielsweise eine Reduktion der Belastung um 0,23 Punkte auf der VAS bedeuten.

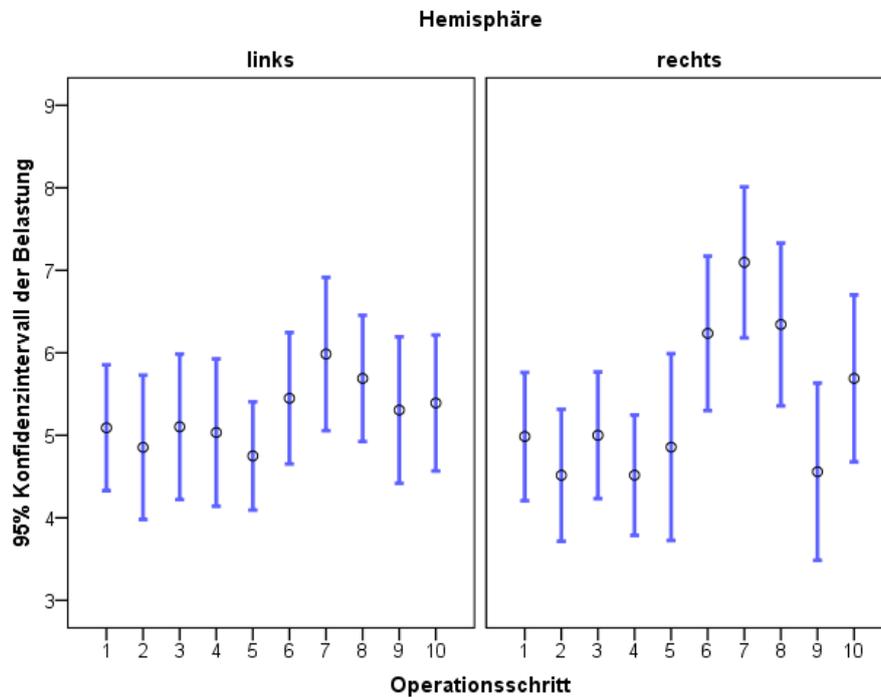
Die objektiv zu erhebenden Vitalparameter Herzfrequenz und Blutdruck wurden im gemischten linearen Modell nicht als Einflussfaktoren berücksichtigt, da sie als vom subjektiven Stressniveau abhängige Parameter angesehen wurden.

## 4.2 Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären

### 4.2.1 Intraoperative Belastung bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären

Auch bei alleiniger Betrachtung der Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären ( $n=41$ ) ließen sich Belastungsspitzen im Verlauf der Operation sowie eine höhere Belastung der als zweites operierten rechten Hemisphäre zeigen (Abbildung 6). Einen besonders hohen Belastungswert wies in beiden Hemisphären wieder der Schritt der Test-Stimulation (Operationsschritt 7) zusammen mit den angrenzenden Schritten während der

Mikroelektrodenableitung (Operationsschritt 6) und nach der Test-Stimulation (Operationsschritt 8) auf (Abbildung 6). In der ersten Hemisphäre betrug die durchschnittliche Belastung während der Test-Stimulation 6,0 (Minimum: 0 und Maximum: 10) und in der zweiten Hemisphäre 7,1 (Minimum: 4 und Maximum: 10).



**Abbildung 6: 95%-Konfidenzintervalle der Mittelwerte der Belastung bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären:** Dargestellt sind die durchschnittliche Belastung der einzelnen Operationsschritte und die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle der Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären (n=41). Getrennt dargestellt sind die zuerst operierte linke und die anschließend operierte rechte Hemisphäre. Man beachte besonders die starke Belastung der Patienten zum Zeitpunkt der Test-Stimulation (Operationsschritt 7) zusammen mit den angrenzenden Schritten während der Mikroelektrodenableitung (Operationsschritt 6) und nach der Test-Stimulation (Operationsschritt 8) sowie die Unterschiede im Belastungsniveau beim Vergleich der zuerst operierten linken und der anschließend operierten rechten Hemisphäre. Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1.

Bei Betrachtung der gesamten Operation betrug der Mittelwert der Belastung 5,3. Die erste Hemisphäre wies eine durchschnittliche Belastung von 5,3 auf, die zweite Hemisphäre eine durchschnittliche Belastung von 5,4. Trotz deutlicher Unterschiede beim Belastungsniveau während der Test-Stimulation (Operationsschritt 7) beider Hemisphären unterschieden sich die Durchschnittswerte der Belastung der gesamten Hemisphären weniger, da sich bei einem Teil der Operationsschritte, die dem Patienten in der zweiten Hemisphäre bereits bekannt waren, das Belastungsniveau im Durchschnitt reduzierte.

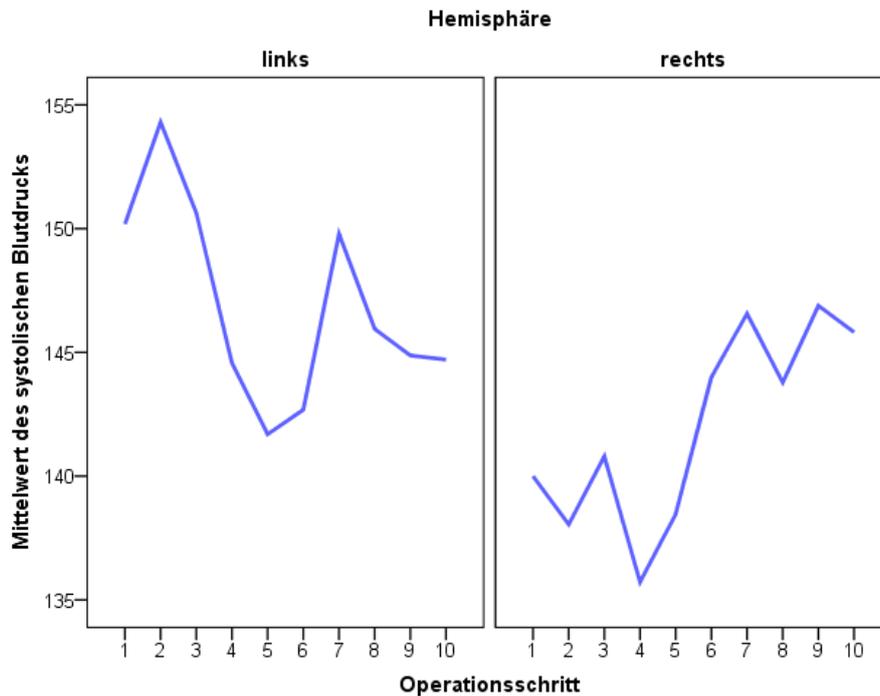
Die normierte Belastung wurde definiert als der Quotient der Belastung des jeweiligen Operationsschrittes und des Mittelwertes der Belastung der Gesamtoperation eines einzelnen Patienten. Die normierte Belastung zum Zeitpunkt der Test-Stimulation, welche als der am stärksten belastende Schritt beurteilt wurde, betrug in der ersten Hemisphäre 1,06 und in der zweiten Hemisphäre 1,31. In der ersten Hemisphäre steigerte sich also während der Test-Stimulation die Belastung um sechs Prozent gegenüber der durchschnittlichen Gesamtbelastung, während in der zweiten Hemisphäre die Belastung um 31 Prozent zunahm. Der Verlauf der normierten Belastung in Abhängigkeit von der operierten Hemisphäre bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären ist im Appendix in Abbildung 27 dargestellt.

#### **4.2.2 Verlauf der Vitalparameter bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären**

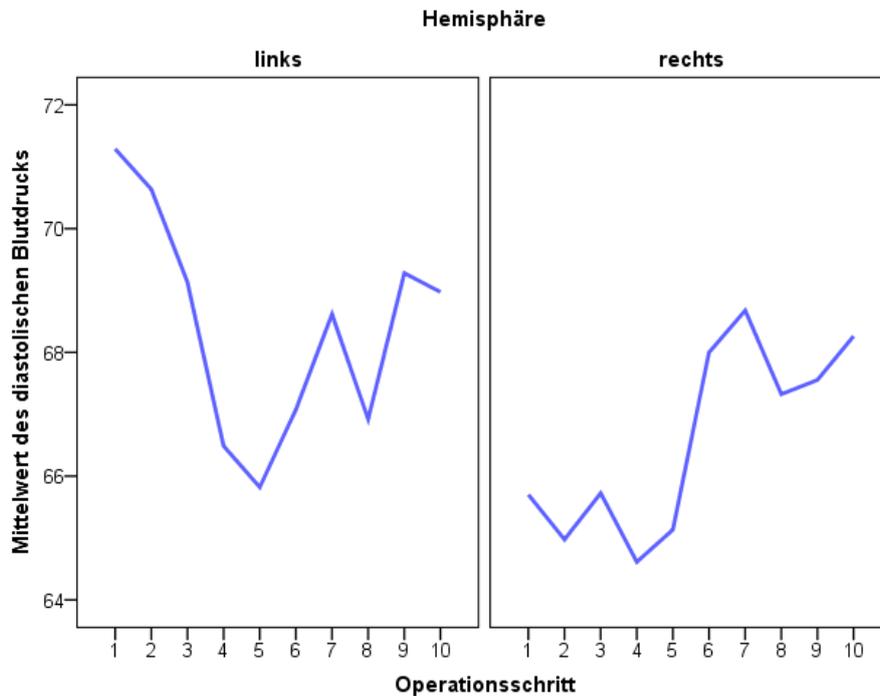
Die aufgezeichneten Vitalparameter gaben uns ähnlich wie die Angaben des Patienten auf dem Belastungsthermometer indirekte Anhaltspunkte über sein Belastungs- und Stressniveau.

Die Herzfrequenz betrug bei den Patienten mit IPS im Verlauf der gesamten Operation durchschnittlich 82,5/Minute, bei Betrachtung der ersten Hemisphäre 83,6/Minute und bei Betrachtung der zweiten Hemisphäre 81,4/Minute (Abbildung 28; Appendix). In der ersten Hemisphäre wurden im Durchschnitt etwas höhere Herzfrequenzen gemessen. Jeweils zum Zeitpunkt der Test-Stimulation (Operationsschritt 7) stieg die Herzfrequenz zusätzlich an. Während der Test-Stimulation der ersten Hemisphäre wurden durchschnittliche Herzfrequenzen von 86,7/Minute (Minimum: 59/Minute und Maximum: 114/Minute) und in der zweiten Hemisphäre von 88,5/Minute (Minimum: 59/Minute und Maximum: 112/Minute) gemessen.

Der systolische Blutdruck im Verlauf der Gesamtoperation betrug im Durchschnitt 144,5mmHg, der diastolische Blutdruck 67,5mmHg. Der mittlere systolische Blutdruck der ersten Hemisphäre belief sich auf 147,0mmHg, der der zweiten Hemisphäre auf 142,0mmHg. In der ersten Hemisphäre wurde ein mittlerer diastolischer Blutdruck von 68,4mmHg gemessen und in der zweiten Hemisphäre ein mittlerer diastolischer Blutdruck von 66,6mmHg. Insgesamt waren die Blutdruckwerte in der ersten Hemisphäre geringfügig höher als in der zweiten Hemisphäre. Besonders hohe Blutdruckwerte wurden bei den Parkinsonpatienten zu Beginn der Operation der ersten Hemisphäre gemessen, während zu Beginn der zweiten Hemisphäre die Blutdruckwerte deutlich niedriger waren. Parallel zum Anstieg der subjektiven Patientenbelastung erhöhte sich auch der Blutdruck besonders in der Phase der Test-Stimulation (Operationsschritt 7) in beiden Hemisphären. Der Verlauf des systolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären ist in Abbildung 7 dargestellt, der Verlauf des diastolischen Blutdrucks ist in Abbildung 8 veranschaulicht.



**Abbildung 7: Mittelwerte des systolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären:** Dargestellt sind die durchschnittlichen systolischen Blutdruckwerte bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Operationsschritt (n=41). Getrennt dargestellt sind die zuerst operierte linke und die anschließend operierte rechte Hemisphäre. Man beachte einerseits die höheren systolischen Blutdruckwerte der Patienten zu Beginn der Operation der ersten Hemisphäre im Vergleich zu relativ niedrigen systolischen Blutdruckwerten zu Beginn der Operation der zweiten Hemisphäre und andererseits die erhöhten systolischen Blutdruckwerte bei der Test-Stimulation (Operationsschritt 7). Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1.



**Abbildung 8: Mittelwerte des diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären:** Dargestellt sind die durchschnittlichen diastolischen Blutdruckwerte bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Operationsschritt (n=41). Getrennt dargestellt sind die zuerst operierte linke und die anschließend operierte rechte Hemisphäre. Man beachte einerseits die höheren diastolischen Blutdruckwerte der Patienten zu Beginn der Operation der ersten Hemisphäre und andererseits die erhöhten diastolischen Blutdruckwerte bei der Test-Stimulation (Operationsschritt 7). Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1. Auf eine Darstellung der Konfidenzintervalle wurde an dieser Stelle verzichtet.

#### 4.2.3 Verlauf der Remifentanilgabe bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären

Bei der Operation erhielten die Patienten im Durchschnitt  $0,071 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  Remifentanil. Die höchsten Flussraten dieses sehr kurz wirksamen Opioids wurden dabei während des Schrittes „Kurz vor der Trepanation“ (Operationsschritt 2) erreicht. Hier erhielten die Patienten im Mittel  $0,088 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  Remifentanil in der ersten Hemisphäre (Minimum:  $0,0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  und Maximum:  $0,25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) und  $0,088 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  Remifentanil (Minimum:  $0,02 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  und Maximum:  $0,25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) in der zweiten Hemisphäre. Zum Zeitpunkt der Test-Stimulation dagegen wurde die Medikamentengabe reduziert, im Mittel lediglich  $0,058 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  Remifentanil in der ersten Hemisphäre (Minimum:  $0,0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  und Maximum:  $0,15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) und  $0,066 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  Remifentanil in der zweiten Hemisphäre (Minimum:  $0,002 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  und Maximum:  $0,200 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) wurde den Patienten bei diesem Operationsschritt gegeben. Im Appendix in Abbildung 29 ist die durchschnittliche Remifentanilgabe im

Operationsverlauf bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären dargestellt.

#### **4.2.4 Operationsdauer bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären**

Die Operationsdauer, festgelegt als die Zeitdifferenz zwischen dem Schritt „Vor der Trepanation der ersten Hemisphäre“ und dem Schritt „Nach der Test-Stimulation der zweiten Hemisphäre“, betrug bei den Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären im Mittel 315 Minuten (5h 15 min), das Minimum lag bei 168 Minuten und das Maximum bei 440 Minuten.

#### **4.2.5 Einflussgrößen der intraoperativen Belastung im gemischten linearen Modell bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären**

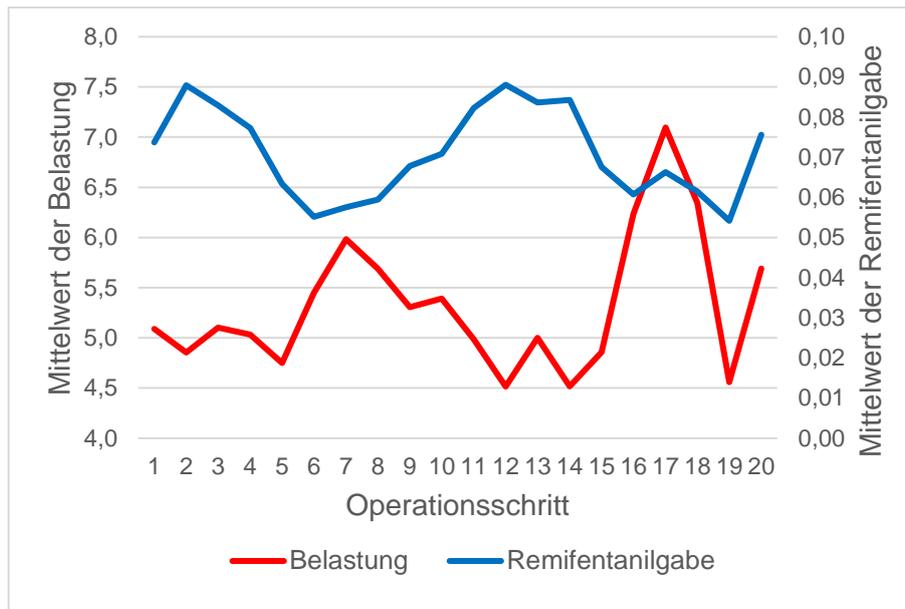
Bei der Betrachtung der Einflussgrößen auf die intraoperative Belastung bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären im gemischten linearen Modell zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem Alter bei der Operation ( $p=0,975$ ), dem Geschlecht ( $p=0,700$ ), dem UPDRS-Score im Off ( $p=0,417$ ), dem Zustand des Patienten während der Operation ( $p=0,426$ ), der Operationsdauer ( $p=0,306$ ), dem Wechselwirkungsterm Hemisphäre\*Operationsschritt ( $p=0,287$ ), der Hemisphäre ( $p=0,781$ ) und der Remifentanilgabe ( $p=0,138$ ). Auch die Erkrankungsdauer war kein signifikanter Einflussfaktor ( $p=0,081$ ). Die intraoperative Belastung der Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären war signifikant abhängig von der Operationsphase ( $p<0,001$ ; Operationsschritte 1-10 ohne Unterscheidung zwischen linker und rechter Hemisphäre) und von der Remifentanilgabe des vorherigen Operationsschrittes ( $p=0,007$ ).

Der Schritt der Test-Stimulation (Operationsschritt 7), der von den Patienten am stärksten belastend wahrgenommen wurde, und der folgende Schritt „Nach der Test-Stimulation“ (Operationsschritt 8) unterschieden sich beim paarweisen Vergleich der Operationsschritte im gemischten linearen Modell von fast allen anderen Operationsschritten signifikant. Da der paarweise Vergleich den Faktor der Remifentanilgabe des vorherigen Operationsschrittes („remi\_lag1“) enthielt, für den es beim Operationsschritt 1 keinen definierten Wert gab, sind nur die Operationsschritte 2-10 aufgeführt worden. In Tabelle 3 ist für jeden Operationsschritt beim paarweisen Vergleich der Operationsschritte das Signifikanzniveau aufgeführt. Im Appendix im Absatz 8.11 ist eine detaillierte Beschreibung des paarweisen Vergleichs der Operationsschritte des gemischten linearen Modells aufgeführt.

**Tabelle 3: Paarweiser Vergleich der Operationsschritte bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären:** Dargestellt ist das jeweilige Signifikanzniveau beim paarweisen Vergleich der Operationsschritte. Rot hervorgehoben sind dabei die Vergleiche von Operationsschritten mit einem Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$ . Man beachte die Operationsschritte der Test-Stimulation (Operationsschritt 7) und kurz nach der Test-Stimulation (Operationsschritt 8), die sich von fast allen anderen Operationsschritten signifikant unterscheiden.

Operationsschritt	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2									
3	0,001								
4	0,416	0,034							
5	0,239	0,365	0,52						
6	0,001	0,121	0,003	0,011					
7	0,000	0,019	0,000	0,004	0,287				
8	0,000	0,033	0,001	0,009	0,552	0,658			
9	0,107	0,775	0,315	0,646	0,113	0,015	0,015		
10	0,053	0,864	0,171	0,41	0,276	0,062	0,095	0,623	

Die Remifentanildosis korrelierte negativ mit der Belastung im nachfolgenden Operationsschritt: Bei einer Erhöhung der Remifentanilflussrate um  $0,04 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  reduzierte sich im folgenden Operationsschritt die Belastung um 0,4 Punkte auf der VAS. Eine gemeinsame Darstellung von Belastung und Remifentanilgabe bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären bietet Abbildung 9. Sie veranschaulicht, dass nach höheren Remifentanilgaben häufig verringerte Belastungen in den folgenden Operationsschritten festzustellen waren und umgekehrt. Die Verzögerungen sind durch die Dauer bis zum Wirkeintritt des kurzwirksamen Opioids Remifentanil erklärbar.



**Abbildung 9: Belastung und Remifentanilgabe bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären:** Dargestellt sind die mittlere Remifentanilgabe und die mittlere Belastung in Abhängigkeit vom Operationsschritt bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären (n=41). Man beachte die Schwankungen der Belastung und die in der Folge veränderten Flussraten des gegebenen Remifentanils. Größere Belastungen traten infolge einer stark reduzierten Remifentanilgabe auf, während bei höheren Flussraten von Remifentanil in den folgenden Operationsschritten nach Wirkeintritt des Medikaments geringere Belastungswerte ermittelt wurden. Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1. Die Operationsschritte 11-20 entsprechen den Operationsschritten 1-10. Die Operationsschritte 1-10 sind die Schritte der linken Hemisphäre, Operationsschritte 11-20 die Schritte der rechten Hemisphäre. Auf eine Darstellung der Konfidenzintervalle wurde aus Übersichtlichkeitsgründen verzichtet.

Die Abhängigkeit der intraoperativ berichteten Belastung von den Vitalparametern Herzfrequenz und Blutdruck im gemischten linearen Modell wurde nicht untersucht, da diese Vitalparameter als von der Belastung abhängige Variablen und nicht als unabhängige Einflussgrößen auf die Belastung angenommen wurden.

#### 4.3 Kollektiv der Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer

Zwischen der Erkrankungsdauer und der intraoperativen Belastung konnte im gemischten linearen Modell bei den Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären kein signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden ( $p=0,081$ ). Im Folgenden wurden die Subgruppen „Erkrankungsdauer maximal elf Jahre“ und „Erkrankungsdauer mehr als elf Jahre“ der Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären verglichen. Die Einteilung der Gruppen in eine Erkrankungsdauer bis maximal elf Jahre und mehr als elf Jahre erfolgte an dieser Stelle, um in den folgenden Analysen gleich große Patientenkollektive vergleichen zu können. Die Subgruppe der Patienten mit einer Erkrankungsdauer von maximal

elf Jahren bestand aus 22 Patienten (zehn weibliche und zwölf männliche Patienten), die Subgruppe der Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als elf Jahren aus 19 Patienten (zehn weibliche und neun männliche Patienten). Jeweils fünf Patienten der beiden Subgruppen waren der Gruppe „sleep“ zugeordnet, während insgesamt 17 Patienten der Subgruppe „Erkrankungsdauer maximal elf Jahre“ und 14 Patienten der Subgruppe „Erkrankungsdauer mehr als elf Jahre“ während der kompletten Operation wach waren bzw. maximal 20 Prozent der Operationsschritte zu stark sediert waren, um ihr Belastungsniveau anzugeben (Subgruppe „awake“).

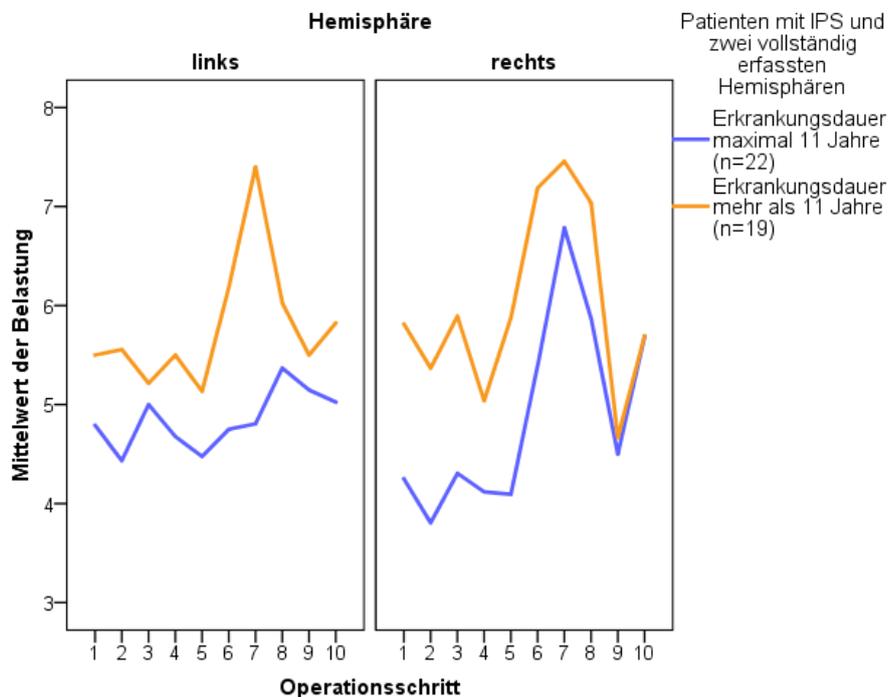
Neun Patienten der Subgruppe „Erkrankungsdauer maximal elf Jahre“ wurden von Herrn Dr. C. Oehlwein ins UKE überwiesen, die restlichen 13 Patienten stammten größtenteils aus Praxen in Hamburg und Umgebung. Bei der Subgruppe „Erkrankungsdauer mehr als elf Jahre“ wurden acht Patienten von Herrn Dr. C. Oehlwein ins UKE überwiesen, die anderen elf Patienten stammten größtenteils aus Praxen in Hamburg und Umgebung. Die Patienten mit einer Erkrankungsdauer von maximal elf Jahren waren im Mittel 9,0 Jahre am IPS erkrankt und zum Zeitpunkt der Operation durchschnittlich 60,8 Jahre alt. Die Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als elf Jahren waren im Mittel 16,6 Jahre am IPS erkrankt und zum Zeitpunkt der Operation durchschnittlich 64,9 Jahre alt. Die Patienten der Subgruppe „Erkrankungsdauer maximal elf Jahre“ waren im Durchschnitt 3,1 Jahre jünger als die Patienten der Subgruppe „Erkrankungsdauer mehr als elf Jahre“ und 7,6 Jahre kürzer am IPS erkrankt.

Bei der Subgruppe „Erkrankungsdauer maximal elf Jahre“ betrug der Hoehn- und Yahr-Score im Durchschnitt 2,7, der UPDRS-Score im On 18,3, der UPDRS-Score im Off 35,0 und die prozentuale Verbesserung des UPDRS-Scores 52,6 Prozent. Bei der Subgruppe „Erkrankungsdauer mehr als elf Jahre“ belief sich der Hoehn- und Yahr-Score durchschnittlich auf 3,0, der UPDRS-Score im On auf 18,1, der UPDRS-Score im Off auf 38,1 und die prozentuale Verbesserung des UPDRS-Scores auf 49,5 Prozent. Insgesamt wiesen die Patienten mit einer kürzeren Erkrankungsdauer geringere Werte bei den parkinsonspezifischen Scores (UPDRS-Score und Hoehn- und Yahr-Score) auf.

#### **4.3.1 Intraoperative Belastung bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer**

Unabhängig von der Erkrankungsdauer wurde der Schritt der Test-Stimulation (Operationsschritt 7) zusammen mit den angrenzenden Schritten während der Mikroelektrodenableitung (Operationsschritt 6) und nach der Test-Stimulation (Operationsschritt 8) von den Patienten als am stärksten belastend empfunden. Die Gruppe der Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als elf Jahren war allerdings sowohl während der Test-Stimulation (Operationsschritt 7) als auch im Gesamtverlauf der Operation deutlich belasteter. Bei den Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als elf Jahren

betrug der durchschnittliche maximale Belastungswert während der Test-Stimulation der ersten Hemisphäre 7,4 (Minimum: 4 und Maximum: 10) und während der Test-Stimulation der zweiten Hemisphäre 7,5 (Minimum: 4 und Maximum: 10). Die Patienten mit einer Erkrankungsdauer von maximal elf Jahren berichteten von maximalen Belastungswerten während der Test-Stimulation mit durchschnittlichen Werten von nur 4,8 (Minimum: 0 und Maximum: 9) in der ersten Hemisphäre und 6,8 (Minimum: 4 und Maximum: 10) in der zweiten Hemisphäre. Bei der Operation der ersten Hemisphäre erreichten die Patienten mit der kürzeren Erkrankungsdauer beim sehr kurz nach der Test-Stimulation folgenden Schritt (Operationsschritt 8) einen höheren Belastungswert (Mittelwert: 5,4) als während der Test-Stimulation (Mittelwert: 4,8). Die bei den Patienten mit längerer Erkrankungsdauer hervorstechende Belastung während der Test-Stimulation der ersten Hemisphäre fehlte in dem Ausmaß bei Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer. Die Belastung der Patienten mit längerer Erkrankungsdauer lag im Operationsverlauf ungefähr eine VAS Stufe (zehn Prozent) über dem Belastungsniveau der Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer (Abbildung 10). Diese relativen Unterschiede zwischen Patienten mit kürzerer und längerer Erkrankungsdauer waren praktisch während des gesamten Operationsverlaufs festzustellen (parallele Kurvenverläufe).



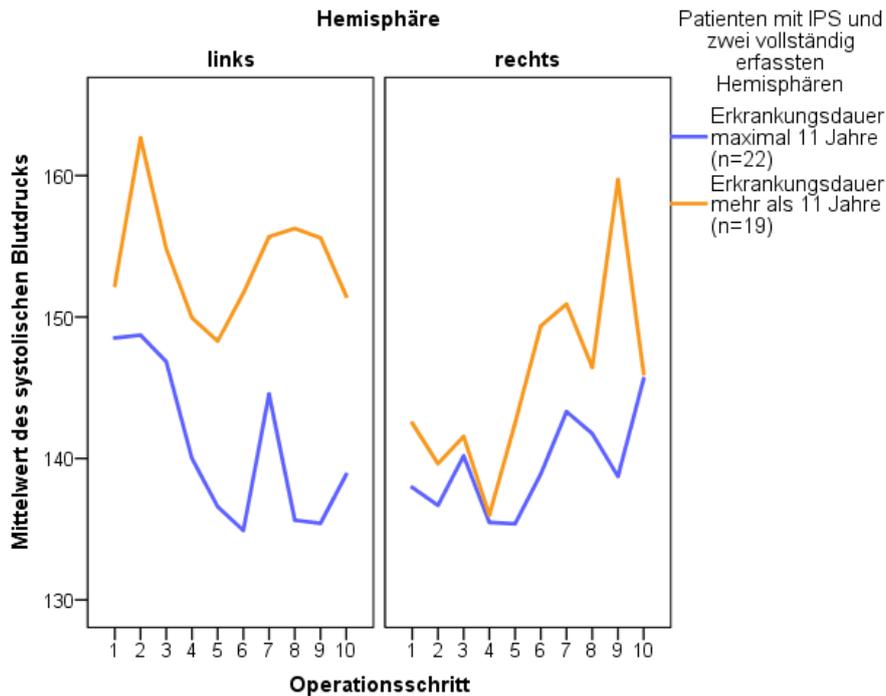
**Abbildung 10: Mittelwerte der Belastung bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer:** Dargestellt sind die Mittelwerte der intraoperativen Belastung der Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Operationsschritt (n=41). Getrennt dargestellt sind einerseits diejenigen Patienten mit einer Erkrankungsdauer von maximal elf Jahren und mehr als elf Jahren sowie andererseits die

zuerst operierte linke und die anschließend operierte rechte Hemisphäre. Man beachte die Unterschiede im Belastungsniveau in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer mit einer stärkeren Belastung der länger am IPS erkrankten Patienten sowie die Maxima der Belastung zum Zeitpunkt der Test-Stimulation (Operationsschritt 7) zusammen mit den angrenzenden Schritten während der Mikroelektrodenableitung (Operationsschritt 6) und nach der Test-Stimulation (Operationsschritt 8). Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1. Auf eine Darstellung der Konfidenzintervalle wurde aus Übersichtlichkeitsgründen verzichtet.

Auch die durchschnittlichen Gesamtbelastungen untermauerten dieses Bild. Bei der Gruppe mit einer kürzeren Erkrankungsdauer betragen die Belastungsmittelwerte 4,9 für die Gesamtoperation sowie 4,8 für die erste und 4,9 für die zweite Hemisphäre, während sich diese Belastungswerte bei der Gruppe mit längerer Erkrankungsdauer auf 5,9 für die Gesamtoperation, 5,8 für die erste und 6,0 für die zweite Hemisphäre beliefen.

#### **4.3.2 Verlauf der Vitalparameter bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer**

Auch beim Verlauf der Vitalparameter spiegelten sich die Unterschiede im Belastungsniveau beim Vergleich von kürzerer und längerer Erkrankungsdauer wider. In der ersten Hemisphäre waren Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck bei den Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als elf Jahren höher als bei den Patienten mit einer kürzeren Erkrankungsdauer. In Abbildung 11 sind die Verläufe des systolischen Blutdrucks in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer dargestellt und im Appendix in Abbildung 30 und Abbildung 31 sind die Verläufe von Herzfrequenz sowie diastolischem Blutdruck in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer gezeigt.



**Abbildung 11: Mittelwerte des systolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer:** Dargestellt sind die durchschnittlichen systolischen Blutdruckwerte bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Operationsschritt (n=41). Getrennt dargestellt sind einerseits diejenigen Patienten mit einer Erkrankungsdauer von maximal elf Jahren und mehr als elf Jahren sowie andererseits die zuerst operierte linke und die anschließend operierte rechte Hemisphäre. Man beachte die vor allem in der ersten Hemisphäre erhöhten systolischen Blutdruckwerte der Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als elf Jahren. Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1. Auf eine Darstellung der Konfidenzintervalle wurde aus Übersichtlichkeitsgründen verzichtet.

Die durchschnittliche Herzfrequenz im Verlauf der Operation betrug bei der Subgruppe mit einer kürzeren Erkrankungsdauer 81,3/Minute und bei der Subgruppe mit längerer Erkrankungsdauer 84,0/Minute. In der ersten Hemisphäre wurde bei den Patienten mit einer Erkrankungsdauer von maximal elf Jahren eine durchschnittliche Herzfrequenz von 81,8/Minute gemessen und bei den Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als elf Jahren eine durchschnittliche Herzfrequenz von 86,0/Minute. Die Herzfrequenz betrug in der zweiten Hemisphäre bei den Patienten mit einer Erkrankungsdauer von maximal elf Jahren im Durchschnitt 80,9/Minute, bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als elf Jahren im Durchschnitt 82,0/Minute.

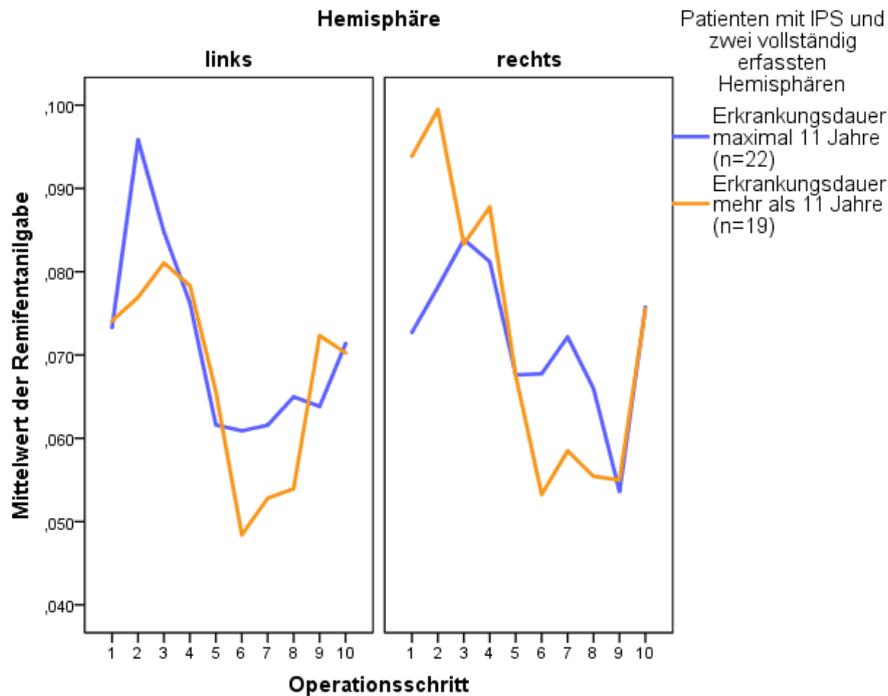
Größere Unterschiede bestanden beim systolischen Blutdruck im Verlauf der Gesamtoperation. Dieser betrug bei den Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer im Mittel 140,2mmHg im Vergleich zu 149,7mmHg bei den Patienten mit längerer Erkrankungsdauer. In der ersten Hemisphäre wurde im Durchschnitt bei den Patienten mit einer

Erkrankungsdauer von maximal elf Jahren ein systolischer Blutdruck von 141,0mmHg gemessen, bei den Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als elf Jahren ein systolischer Blutdruck von 153,9mmHg. In der zweiten Hemisphäre betrug der systolische Blutdruck bei einer Erkrankungsdauer von maximal elf Jahren durchschnittlich 139,4mmHg und bei einer Erkrankungsdauer von mehr als elf Jahren 145,5mmHg.

Der diastolische Blutdruck war im Mittel bei längerer Erkrankungsdauer höher und durchschnittlich wurden Werte von 68,4mmHg im Vergleich zu 66,8mmHg bei einer Erkrankungsdauer von maximal elf Jahren gemessen. Der diastolische Blutdruck in der ersten Hemisphäre betrug im Mittel bei den Patienten mit einer Erkrankungsdauer von maximal elf Jahren 67,1mmHg und bei den Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als elf Jahren 70,1mmHg. In der zweiten Hemisphäre wurde bei einer Erkrankungsdauer von maximal elf Jahren durchschnittlich ein diastolischer Blutdruck von 66,5mmHg gemessen, bei einer Erkrankungsdauer von mehr als elf Jahren ein diastolischer Blutdruck von 66,7mmHg.

#### **4.3.3 Verlauf der Remifentanilgabe bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer**

Bei der Remifentanilgabe zeigten sich kaum Unterschiede beim Vergleich der Subgruppen mit unterschiedlicher Erkrankungsdauer. Die Subgruppe mit einer Erkrankungsdauer von maximal elf Jahren erhielt im Mittel 0,072 µg/kg/min Remifentanil und die Subgruppe mit einer Erkrankungsdauer von mehr als elf Jahren durchschnittlich 0,070 µg/kg/min. Im Verlauf der Operation sind bei den ersten Schritten, unter anderem während der Trepanation (Operationsschritt 3), deutlich höhere Flussraten Remifentanil als bei den folgenden Schritten erreicht worden. Der folgende Abfall der Remifentanilgabe war erforderlich, um das Sedierungsniveau des Patienten zu reduzieren und somit seine aktive Mitarbeit während der Test-Stimulation zu ermöglichen. Entsprechend gering waren die gegebenen Remifentanildosierungen deshalb bei der Test-Stimulation (Operationsschritt 7). Der Verlauf der Remifentanilgabe bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer ist in Abbildung 12 dargestellt.



**Abbildung 12: Mittelwerte der Remifentanilgabe bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer:** Dargestellt ist die mittlere Remifentanilgabe bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Operationsschritt (n=41). Getrennt dargestellt sind einerseits diejenigen Patienten mit einer Erkrankungsdauer von maximal elf Jahren und mehr als elf Jahren sowie andererseits die zuerst operierte linke und die anschließend operierte rechte Hemisphäre. Man beachte die hohen Flussraten Remifentanil zu Beginn jeder Hemisphäre. Die Remifentanilgabe in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer dagegen zeigte sehr ähnliche Verläufe. Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1. Auf eine Darstellung der Konfidenzintervalle wurde aus Übersichtlichkeitsgründen verzichtet.

#### 4.3.4 Operationsdauer bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer

Die Dauer der Operation vom Schritt „Kurz vor der Trepanation der ersten Hemisphäre“ bis zum Schritt „Nach der Test-Stimulation der zweiten Hemisphäre“ betrug bei den Patienten mit einer Erkrankungsdauer von maximal elf Jahren 310 Minuten (Minimum: 168 Minuten und Maximum: 440 Minuten) und bei der Subgruppe mit einer Erkrankungsdauer von mehr als elf Jahren 322 Minuten (Minimum: 206 Minuten und Maximum: 387 Minuten). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Operationsdauer.

#### 4.4 Kollektiv der Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten

Die Mehrheit der Patienten wurde im wachen Zustand operiert und nur bei einem kleinen Teil der Patienten fand eine Operation in Vollnarkose statt. Diese wurden, da sie keine Angaben

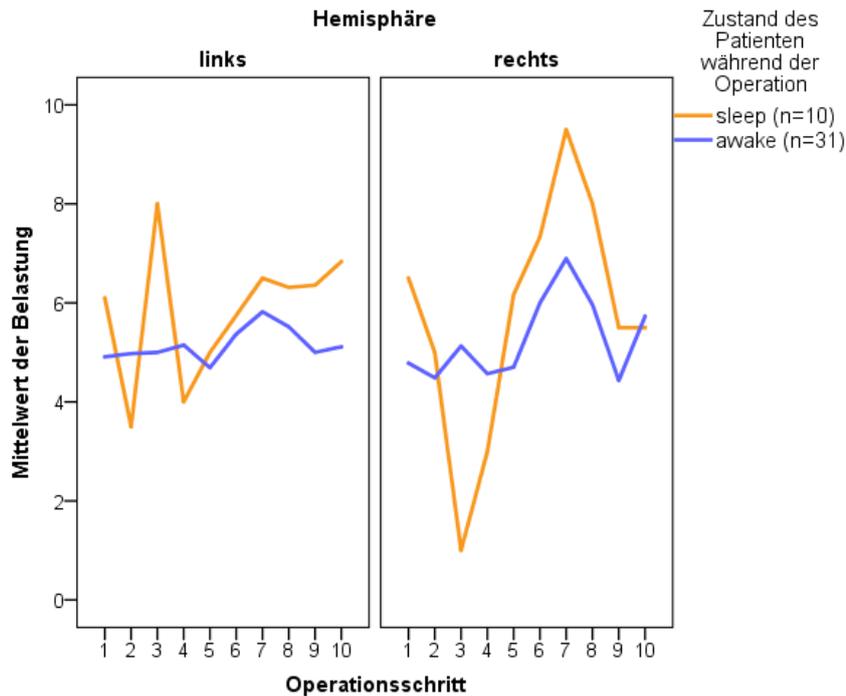
zu ihrer intraoperativen Belastung machen konnten, von der Analyse ausgeschlossen. Im Folgenden wurden die Subgruppe „awake“, die alle Patienten umfasste, die maximal 20 Prozent der Operationsschritte keinen Belastungswert angegeben hatten, und die Subgruppe „sleep“ verglichen. Diese Patienten wurden zwar nicht in Vollnarkose operiert, waren aber dennoch so stark sediert, dass sie bei mehr als 20 Prozent der Schritte keine Aussage über ihre derzeitige Belastung treffen konnten.

Die Subgruppe „awake“ setzte sich aus 17 weiblichen und 14 männlichen, insgesamt also 31 Patienten, zusammen. Die Subgruppe „sleep“ bestand aus drei weiblichen und sieben männlichen Patienten, insgesamt also zehn Patienten. Zur Subgruppe „awake“ gehörten 16 Patienten, die von Herrn Dr. C. Oehlwein ins UKE überwiesen wurden und 15 weitere Patienten, die größtenteils aus Hamburg und Umgebung stammten. Lediglich ein Patient der Subgruppe „sleep“ wurde von Herrn Dr. C. Oehlwein überwiesen, die restlichen neun Patienten kamen vor allem aus Hamburg und Umgebung.

Die Patienten der Subgruppe „sleep“, die stärker sediert waren, wiesen im Mittel eine längere Erkrankungsdauer (13,9 Jahre im Vergleich zu 12,1 Jahren) und ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Operation (64,2 Jahre im Vergleich zu 62,3 Jahren) auf. Bei den parkinsonspezifischen Scores betrug der durchschnittliche Hoehn- und Yahr-Score bei der Subgruppe „sleep“ 3,3, der UPDRS-Score im On 18,6, der UPDRS-Score im Off 38,1 sowie die prozentuale Verbesserung des UPDRS-Scores 49 Prozent. Bei der Subgruppe „awake“ belief sich der durchschnittliche Hoehn- und Yahr-Score auf 2,7, der UPDRS-Score im On auf 18,1, der UPDRS-Score im Off auf 36,1 sowie die prozentuale Verbesserung des UPDRS-Scores auf 51,6 Prozent.

#### **4.4.1 Intraoperative Belastung bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten**

Die Schwankungsbreite der Belastung der Parkinsonpatienten im Zustand „awake“ war im Operationsverlauf deutlich geringer als beim Kollektiv der Patienten mit stärkerer Sedierung (Subgruppe „sleep“, Abbildung 13). Problematisch war die Tatsache, dass bei einigen Schritten nur sehr wenige Patienten und teilweise lediglich ein Patient der ohnehin kleineren Gruppe der Patienten im Zustand „sleep“ ein Belastungsniveau angegeben hatten und damit eine größere Anfälligkeit für Ausreißer bestand. Tabelle 4 zeigt, bei wie vielen der Patienten der Subgruppen „sleep“ und „awake“ während der verschiedenen Operationsphasen ein Belastungswert erhoben wurde.



**Abbildung 13: Mittelwerte der Belastung bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten:** Dargestellt sind die Mittelwerte der intraoperativen Belastung der Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Operationsschritt (n=41). Getrennt dargestellt sind einerseits diejenigen Patienten mit geringerer und stärkerer Sedierung sowie andererseits die zuerst operierte linke und die anschließend operierte rechte Hemisphäre. Man beachte die geringere Schwankungsbreite der Belastung der Patienten mit geringerer Sedierung. Problematisch ist an dieser Stelle, dass die Patienten der Subgruppe „sleep“ oftmals keine Angabe zu ihrer Belastung machen konnten und damit der Belastungsverlauf von den Angaben einzelner Patienten abhängig war. In Tabelle 4 ist detailliert aufgeführt, wie viele Patienten bei den jeweiligen Operationsschritten einen Belastungswert angegeben haben. Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1. Auf eine Darstellung der Konfidenzintervalle wurde aus Übersichtlichkeitsgründen verzichtet.

**Tabelle 4: Anzahl der angegebenen Belastungswerte pro Operationsschritt bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand der Patienten**

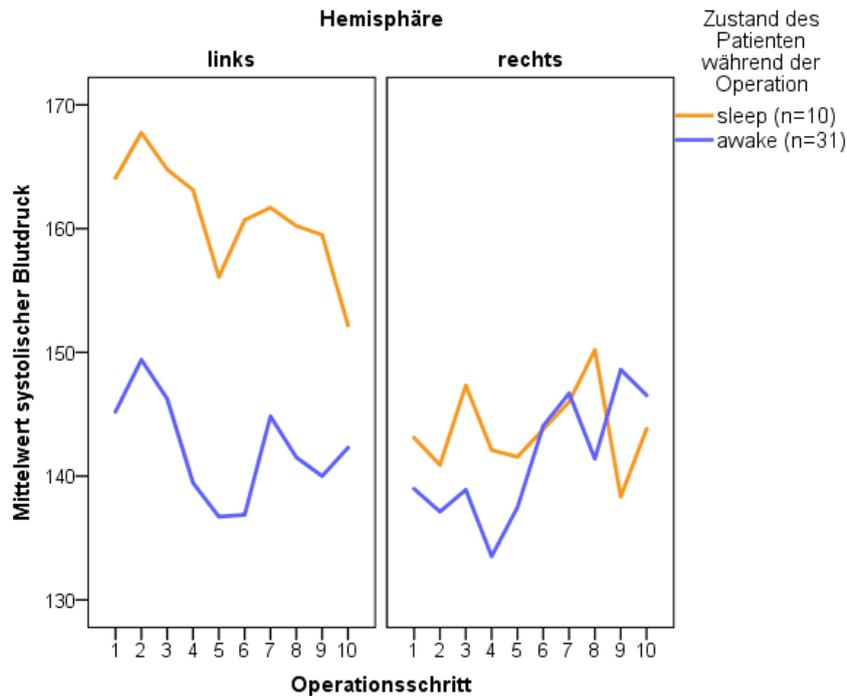
Operations-schritt	Anzahl der angegebenen Belastungswerte Subgruppe sleep (n=10)		Anzahl der angegebenen Belastungswerte Subgruppe awake (n=31)	
	Hemisphäre 1 (links)	Hemisphäre 2 (rechts)	Hemisphäre 1 (links)	Hemisphäre 2 (rechts)
1	5	4	28	30
2	2	2	22	31
3	1	1	28	31

Operations- schritt	Hemisphäre 1 (links)	Hemisphäre 2 (rechts)	Hemisphäre 1 (links)	Hemisphäre 2 (rechts)
4	3	1	27	29
5	7	3	29	25
6	8	6	31	28
7	8	2	25	24
8	8	6	29	26
9	7	2	24	15
10	6	5	31	24

Bei der Subgruppe „sleep“ betrug der Mittelwert der Belastung der Gesamtoperation 5,8, im Vergleich dazu betrug dieser bei der Subgruppe „awake“ 5,2. Der Mittelwert der Belastung der ersten Hemisphäre belief sich bei der Subgruppe „sleep“ auf 5,8 und im Vergleich dazu bei der Subgruppe „awake“ auf 5,2. In der zweiten Hemisphäre erreichten die Patienten der Subgruppe „sleep“ eine durchschnittliche Belastung von 5,8 im Vergleich zu einer durchschnittlichen Belastung der Subgruppe „awake“ von 5,3.

#### **4.4.2 Verlauf der Vitalparameter bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten**

Die Herzfrequenz sowie der systolische und diastolische Blutdruck als weitere Parameter für den Belastungs- und Stresszustand der Patienten waren vor allem in der ersten Hemisphäre bei der Subgruppe „sleep“ deutlich höher als bei der Subgruppe „awake“. Der Mittelwert der Herzfrequenz bei der Subgruppe „sleep“ lag bei 85,3/Minute im Vergleich zu 81,5/Minute bei der Subgruppe „awake“. Der mittlere Blutdruck betrug bei den Patienten der Subgruppe „sleep“ mit stärkerer Sedierung 152,4/69,4mmHg und im Vergleich dazu bei der Subgruppe „awake“ 141,8/66,8mmHg. Die Verläufe von Herzfrequenz sowie systolischem und diastolischem Blutdruck sind in Abbildung 14 und im Appendix in Abbildung 32 und Abbildung 33 dargestellt.

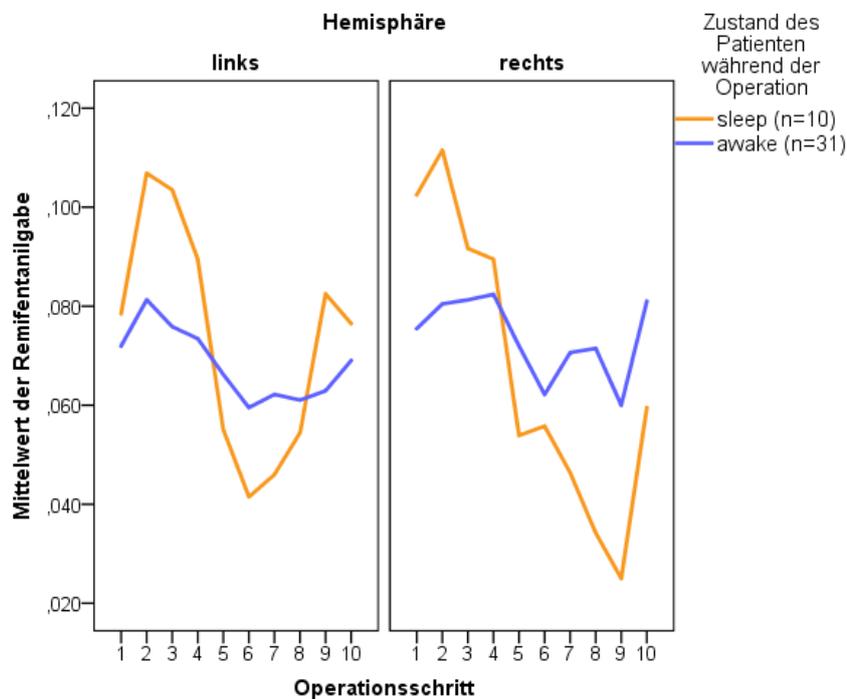


**Abbildung 14: Mittelwerte des systolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten:** Dargestellt sind die durchschnittlichen systolischen Blutdruckwerte bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Operationsschritt (n=41). Getrennt dargestellt sind einerseits diejenigen Patienten mit geringerer und stärkerer Sedierung sowie andererseits die zuerst operierte linke und die anschließend operierte rechte Hemisphäre. Man beachte die vor allem in der ersten Hemisphäre erhöhten systolischen Blutdruckwerte der Patienten mit einer stärkeren Sedierung. Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1. Auf eine Darstellung der Konfidenzintervalle wurde aus Übersichtlichkeitsgründen verzichtet.

#### 4.4.3 Verlauf der Remifentanilgabe bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten

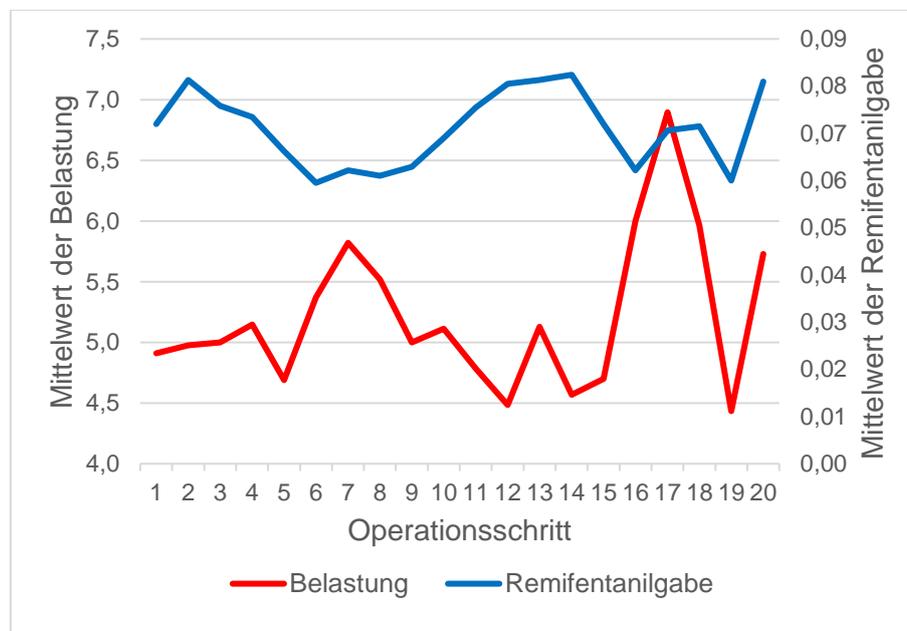
Im Durchschnitt der Gesamtoperation waren die Flussraten von Remifentanil bei den Subgruppen vergleichbar („sleep“: 0,070 µg/kg/min und „awake“: 0,071 µg/kg/min). Deutliche Unterschiede bestanden bezüglich des Zeitpunktes der Medikamentengabe. Während die Subgruppe „awake“ über den ganzen Operationsverlauf relativ konstante Dosierungen des sedierend wirkenden Medikamentes erhielt, schwankte die Dosierung bei der Subgruppe „sleep“ erheblich. Zu Beginn der Operation jeder Hemisphäre wurden hohe Flussraten von Remifentanil erreicht, also vor allem zum Zeitpunkt der Trepanation (Operationsschritt 3). Beim Schritt „Kurz vor der Trepanation“ (Operationsschritt 2) betrug die mittlere Remifentanilgabe bei der Subgruppe „sleep“ in der ersten Hemisphäre 0,107 µg/kg/min und in der zweiten Hemisphäre 0,112 µg/kg/min. Da es eine bestimmte Zeit dauerte, bis das gegebene Medikament vom Körper metabolisiert wurde, und gleichzeitig bei den folgenden Schritten und

insbesondere bei der Test-Stimulation (Operationsschritt 7) die aktive Mitarbeit des Patienten benötigt wurde, wurde die Medikamentengabe drastisch reduziert und fiel unter die Flussraten von Remifentanyl der Subgruppe „awake“. Die durchschnittlich geringsten Mengen Remifentanyl erhielt die Subgruppe „sleep“ in der ersten Hemisphäre während der Mikroelektroden-Ableitung (Operationsschritt 6; 0,042 µg/kg/min) und in der zweiten Hemisphäre nach der Testung der permanenten THS-Elektroden (Operationsschritt 9; 0,025 µg/kg/min). Auch in den vorherigen Operationsschritten der zweiten Hemisphäre waren die Dosierungen des vom Anästhesisten gegebenen sehr kurz wirksamen Opioids Remifentanyl deutlich geringer und betragen während der Test-Stimulation (Operationsschritt 7) 0,046 µg/kg/min und nach der Test-Stimulation (Operationsschritt 8) 0,034 µg/kg/min. Der Verlauf der Remifentanylgabe in Abhängigkeit vom Sedierungsniveau und dem hieraus resultierenden Zustand des Patienten ist in Abbildung 15 dargestellt.

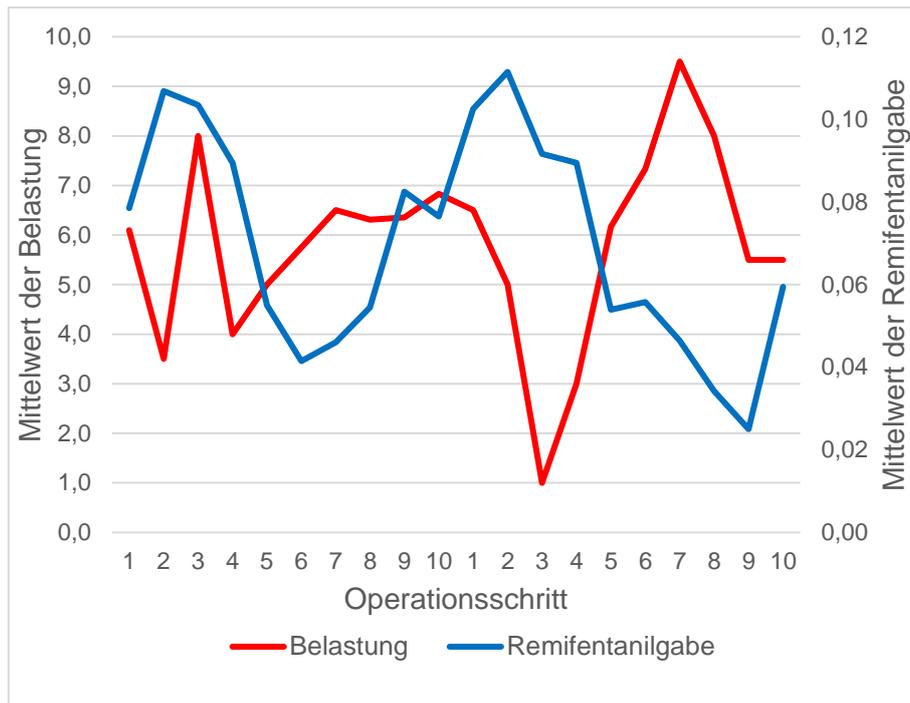


**Abbildung 15: Mittelwerte der Remifentanylgabe bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten:** Dargestellt ist die mittlere Remifentanylgabe bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Operationsschritt (n=41). Getrennt dargestellt sind einerseits diejenigen Patienten mit geringerer und stärkerer Sedierung sowie andererseits die zuerst operierte linke und die anschließend operierte rechte Hemisphäre. Man beachte einerseits die hohen Remifentanylflussraten zu Beginn jeder Hemisphäre und andererseits die stark schwankenden Remifentanyldosierungen bei der stärker sedierten Subgruppe. Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1. Auf eine Darstellung der Konfidenzintervalle wurde aus Übersichtlichkeitsgründen verzichtet.

Eine gemeinsame Darstellung von Belastungsverlauf und Remifentanilgabe der Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären getrennt nach dem Zustand des Patienten bieten die Abbildung 16 und Abbildung 17. Auch an dieser Stelle ist zu berücksichtigen, dass die Belastungswerte der Subgruppe „sleep“ oftmals nur auf den Angaben von sehr wenigen Patienten basierten (Tabelle 4). Der versetzte Verlauf von Medikamentenkurve und Belastungskurve veranschaulicht den Aspekt, dass eine starke Belastung oftmals als Konsequenz dazu führte, dass eine höhere Dosis Remifentanil verabreicht wurde, was nach Anflutung des Medikaments zur Reduktion der Belastung des Patienten in den folgenden Operationsschritten führte. Dieser hier graphisch anschaulich erkennbare Aspekt wurde im gemischten linearen Modell mit Hilfe des Faktors der Remifentanilgabe des vorherigen Operationsschrittes (remi\_lag1) abgebildet. Neben dem Faktor der Remifentanilgabe des vorherigen Operationsschrittes trug auch der Operationsschritt als signifikanter Faktor im gemischten linearen Modell zur Erklärung des Verlaufs der Belastung bei.



**Abbildung 16: Belastungsverlauf und Remifentanilgabe bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten (Subgruppe „awake“):** Dargestellt sind die mittlere Remifentanilgabe und die mittlere Belastung in Abhängigkeit vom Operationsschritt bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären (n=31). Es wurden dabei lediglich diejenigen Patienten mit geringerer Sedierung berücksichtigt (Zustand „awake“). Man beachte den versetzten Verlauf von Belastung und Remifentanilgabe. Auf eine erhöhte Belastung wurde oftmals mit einer Erhöhung der Remifentanildosis reagiert. Dies führte nach Anflutung des Medikaments zur versetzten Reduktion der Patientenbelastung. Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1. Die Operationsschritte 11-20 entsprechen den Operationsschritten 1-10. Operationsschritte 1-10 sind die Schritte der linken Hemisphäre, Operationsschritte 11-20 die Schritte der rechten Hemisphäre. Auf eine Darstellung der Konfidenzintervalle wurde aus Übersichtlichkeitsgründen verzichtet.



**Abbildung 17: Belastungsverlauf und Remifentanilgabe bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten (Subgruppe „sleep“):** Dargestellt sind die mittlere Remifentanilgabe und die mittlere Belastung in Abhängigkeit vom Operationsschritt bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären (n=10). Es wurden dabei lediglich diejenigen Patienten mit stärkerer Sedierung berücksichtigt (Zustand „sleep“). In Tabelle 4 ist detailliert aufgeführt, wie viele der Patienten bei den jeweiligen Operationsschritten einen Belastungswert angegeben haben. Man beachte den versetzten Verlauf von Belastung und Remifentanilgabe. Auf eine erhöhte Belastung wurde oftmals mit einer Erhöhung der Remifentanildosis reagiert. Dies führte nach Anflutung des Medikaments zur versetzten Reduktion der Patientenbelastung. Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1. Die Operationsschritte 11-20 entsprechen den Operationsschritten 1-10. Operationsschritte 1-10 sind die Schritte der linken Hemisphäre, Operationsschritte 11-20 die Schritte der rechten Hemisphäre. Auf eine Darstellung der Konfidenzintervalle wurde aus Übersichtlichkeitsgründen verzichtet.

#### 4.4.4 Operationsdauer bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten

Die Operationsdauer der Subgruppe „sleep“ betrug 330 Minuten (Minimum: 232 Minuten und Maximum: 380 Minuten) und war im Mittel etwas länger als die Operationsdauer der Subgruppe „awake“. Hier dauerte die Operation im Durchschnitt 311 Minuten (Minimum: 168 Minuten und Maximum 440 Minuten).

#### 4.5 Kollektiv der weiblichen Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Herkunft der Patienten

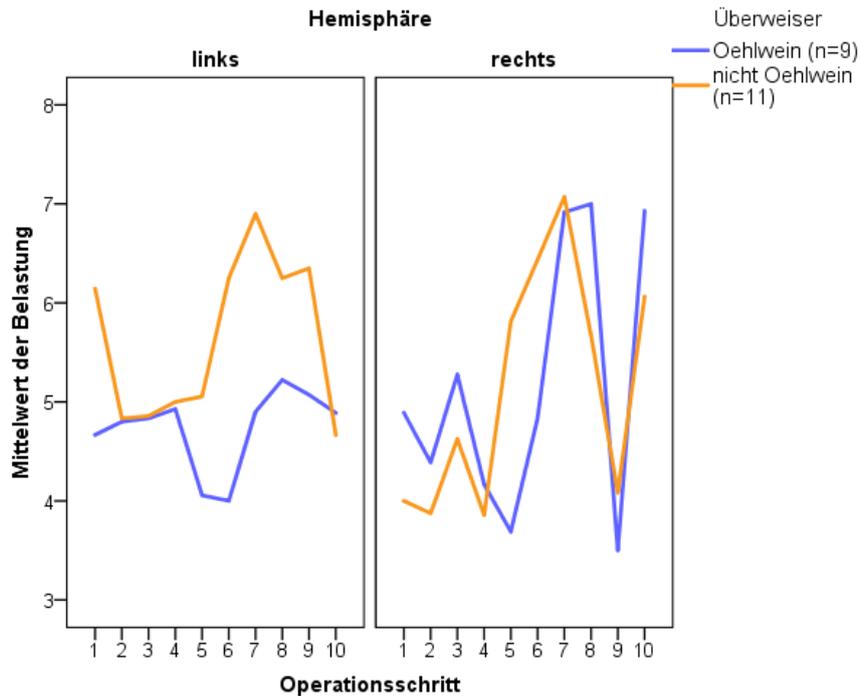
Von den insgesamt 20 weiblichen Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären stammten zehn aus der neurologischen Schwerpunktpraxis von Herrn Dr. C.

Oehlwein (Einzugsgebiet Thüringen und Sachsen) und die anderen zehn Patientinnen größtenteils aus Hamburg und Umgebung. Alle Patientinnen von Herrn Dr. C. Oehlwein wurden im Zustand „awake“ operiert. Von den anderen Patientinnen wurden sieben im Zustand „awake“ und drei im Zustand „sleep“ operiert. Die Patientinnen von Herrn Dr. C. Oehlwein waren im Durchschnitt 61,0 Jahre alt bei der Operation und bereits 12,8 Jahre am IPS erkrankt. Die anderen weiblichen Patienten waren mit im Durchschnitt 62,6 Jahren älter und mit einer mittleren Erkrankungsdauer von 13,4 Jahren länger am IPS erkrankt.

Bei den Patientinnen aus der Praxis von Herrn Dr. C. Oehlwein betrug der Hoehn- und Yahr-Score im Mittel 2,3, der UPDRS-Score im On 15,2, der UPDRS-Score im Off 30,3 und die prozentuale Verbesserung des UPDRS-Scores 48,8 Prozent. Bei den anderen weiblichen Patienten belief sich der Hoehn- und Yahr-Score im Mittel auf 3,4, der UPDRS-Score im On auf 16,5, der UPDRS-Score im Off auf 37,5 und die prozentuale Verbesserung des UPDRS-Scores auf 56,7 Prozent. Die beiden Subgruppen der weiblichen Patienten wiesen bezüglich ihrer Erkrankungsschwere, die mit Hilfe des Hoehn- und Yahr sowie des UPDRS-Score im On und im Off bestimmt wurde, deutliche Unterschiede auf.

#### **4.5.1 Intraoperative Belastung bei weiblichen Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Herkunft der Patienten**

Bei den Patientinnen von Herrn Dr. C. Oehlwein betrug der Mittelwert der Belastung der gesamten Operation 4,9, der der ersten Hemisphäre 4,8 und der der zweiten Hemisphäre 5,1. Von den anderen weiblichen Patienten wurde im Durchschnitt eine Belastung von 5,5 bei der Gesamtoperation, von 5,7 bei der ersten Hemisphäre und von 5,3 bei der zweiten Hemisphäre angegeben. Vor allem während der ersten Hemisphäre wiesen die Patientinnen, die nicht von Dr. C. Oehlwein stammten, höhere mittlere Belastungen auf. Zum Zeitpunkt der Test-Stimulation (Operationsschritt 7) betrug in der ersten Hemisphäre der Mittelwert der Belastung der weiblichen Oehlwein-Patienten 5,3, der der anderen weiblichen Patienten 6,9. Bei den anderen weiblichen Patienten war dies zugleich der Punkt der ersten Hemisphäre, an dem sie das stärkste Belastungsniveau angaben. Bei den Patientinnen von Herrn Dr. C. Oehlwein stieg die Belastung im Schritt kurz nach der Test-Stimulation (Operationsschritt 8) weiter an und belief sich auf durchschnittlich 5,5. In der zweiten Hemisphäre berichteten die Patientinnen von Herrn Dr. C. Oehlwein Belastungsmittelwerte zum Zeitpunkt der Test-Stimulation (Operationsschritt 7) von 6,4 und die anderen weiblichen Parkinsonpatienten von 7,7. Noch höher als während der Test-Stimulation war die Belastung der weiblichen Oehlwein-Patienten mit 7,0 beim Schritt kurz nach der Test-Stimulation (Operationsschritt 8). In Abbildung 18 ist der Verlauf der durchschnittlichen Belastung getrennt nach Herkunft der weiblichen Patienten dargestellt.



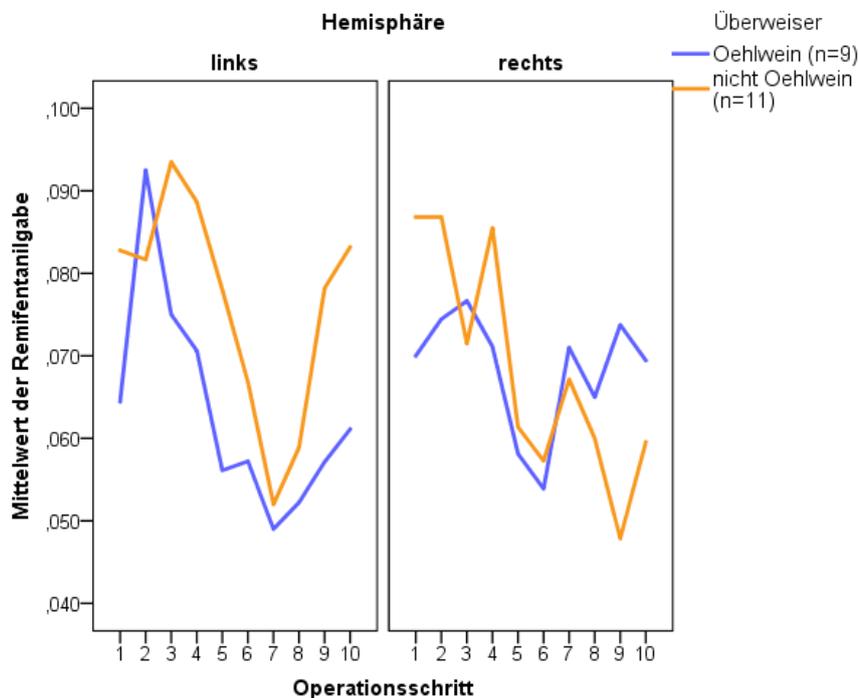
**Abbildung 18: Mittelwerte der Belastung bei weiblichen Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Herkunft:** Dargestellt sind die Mittelwerte der intraoperativen Belastung der weiblichen Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Operationsschritt (n=20). Getrennt dargestellt sind einerseits die Herkunft der Patientinnen sowie andererseits die zuerst operierte linke und die anschließend operierte rechte Hemisphäre. Man beachte die reduzierte Belastung der Patientinnen, die von Herrn Dr. C. Oehlwein ins UKE überwiesen wurden. Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1. Auf eine Darstellung der Konfidenzintervalle wurde aus Übersichtlichkeitsgründen verzichtet.

#### 4.5.2 Verlauf der Vitalparameter bei weiblichen Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Herkunft der Patienten

Die durchschnittliche Herzfrequenz bei den Patientinnen von Herrn Dr. C. Oehlwein betrug 82,8/Minute und bei den anderen Patientinnen 86,3/Minute. Bei den Patientinnen von Herrn Dr. C. Oehlwein wurde ein mittlerer systolischer Blutdruck von 139,0mmHg im Laufe der Operation gemessen. Im Vergleich dazu lag dieser bei den anderen weiblichen Patienten bei 149,0mmHg. Beim diastolischen Blutdruck bestanden geringere Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen, er betrug im Mittel 66,3mmHg bei den Patientinnen von Herrn Dr. C. Oehlwein im Vergleich zu 67,5mmHg bei den anderen weiblichen Parkinsonpatienten.

#### 4.5.3 Verlauf der Remifentanilgabe bei weiblichen Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Herkunft der Patienten

Wie auch in anderen Subgruppen beobachtet zeigte sich eine starke Reduktion der Remifentanildosierungen im Laufe der Operation jeder Hemisphäre. Hohe Flussraten Remifentanil wurden zu Beginn jeder Hemisphäre erreicht und deutlich geringere Flussraten zum Zeitpunkt der Test-Stimulation (Operationsschritt 7). Die mittlere Remifentanilgabe der Patientinnen von Herrn Dr. C. Oehlwein betrug 0,064 µg/kg/min und die der anderen weiblichen Patienten 0,075 µg/kg/min. Die im Verlauf der Operation in Abhängigkeit von der Herkunft der weiblichen Patienten gegebenen Dosierungen Remifentanil sind in Abbildung 19 dargestellt.



**Abbildung 19: Mittelwerte der Remifentanilgabe bei weiblichen Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Herkunft:** Dargestellt ist die mittlere Remifentanilgabe bei Patientinnen mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Operationsschritt (n=20). Getrennt dargestellt sind einerseits die Herkunft der Patientinnen sowie andererseits die zuerst operierte linke und die anschließend operierte rechte Hemisphäre. Man beachte die hohen Flussraten Remifentanil zu Beginn jeder Hemisphäre. Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1. Auf eine Darstellung der Konfidenzintervalle wurde aus Übersichtlichkeitsgründen verzichtet.

#### **4.5.4 Operationsdauer bei weiblichen Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Herkunft der Patienten**

Die Operation bei den Patientinnen von Herrn Dr. C. Oehlwein dauerte vom Schritt „Vor der Trepanation der ersten Hemisphäre“ bis zum Schritt „Nach der Test-Stimulation der zweiten Hemisphäre“ im Durchschnitt 308 Minuten (Minimum: 255 Minuten und Maximum: 371 Minuten), bei den anderen Patientinnen dagegen mit durchschnittlich 343 Minuten (Minimum: 217 Minuten und Maximum: 440 Minuten) etwas länger.

## **5 Diskussion**

In unserer Studie wurden erstmals bei der THS intraoperativ subjektive Belastungswerte von Patienten mit IPS, ET und Dystonie erhoben. Zur Behandlung von medikamentös schwer therapierbaren Bewegungsstörungen kann bei einem Teil dieser Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium eine THS zur Verbesserung der motorischen Symptome der Erkrankung durchgeführt werden. Diese Operationen erfolgen in der Regel unter Lokalanästhesie am wachen Patienten. Auf diese Weise sind Wirkungen und Nebenwirkungen der elektrophysiologischen Stimulation besser beurteilbar (Chakrabarti et al. 2014, Gross et al. 2006). Entscheidend für den Erfolg der THS ist ein kooperativer Patient, dessen Stress- und Angstniveau zu jedem Zeitpunkt der Operation gut kontrolliert ist.

Die subjektive intraoperative Patientenbelastung haben wir mit Hilfe einer VAS zu 21 Zeitpunkten während der Operation erhoben. Bei beiden analysierten Kollektiven war die Belastung signifikant abhängig vom Operationsschritt mit einem in dem Ausmaß unerwarteten Belastungsspeak während der Test-Stimulation (Operationsschritt 7) zusammen mit den angrenzenden Schritten während der Mikroelektrodenableitung (Operationsschritt 6) und nach der Test-Stimulation (Operationsschritt 8) sowie einem zweiten geringeren Belastungsspeak während der Trepanation (Operationsschritt 3) und von der Remifentanilgabe des vorherigen Operationsschrittes. Bei einer Erhöhung der Remifentanildosis reduzierte sich im folgenden Operationsschritt die Belastung. Beim Vergleich von Patienten mit IPS, ET und Dystonie war die Belastung außerdem signifikant abhängig von der Diagnose, wobei die Patienten mit IPS stärker belastet waren als die anderen Patientengruppen.

### **5.1 Erhebung der subjektiven Patientenbelastung bei neurochirurgischen Wachoperationen**

Da mehrstündige THS Operationen aus vielen verschiedenen Phasen bestehen, haben wir die subjektive Patientenbelastung systematisch zu 21 Zeitpunkten während der Operation mit Hilfe einer VAS erfragt. Solche kurzen Tests sind sehr gut geeignet, um schnell und einfach die subjektive Belastung der Patienten zu quantifizieren ohne damit jedoch verschiedene Aspekte der Belastung differenziert erfassen zu können. Vorteil der VAS ist es, dass diese für den Patienten einfach zu verstehen ist, intuitiv beantwortet werden kann und nur einen sehr geringen Zeitaufwand erfordert.

Bei einem Wert von fünf oder höher wird zum Beispiel im onkologischen Setting davon ausgegangen, dass ein Patient stark belastet ist und weitere Hilfe benötigt (National Comprehensive Cancer Network 2003, Mehnert et al. 2006b). Auch wenn dieser von Mehnert et al. in der Onkologie ermittelte Cut-Off-Wert nicht ohne weiteres auf unsere Studie übertragen werden kann, ist er dennoch als ein Indiz auch für den Handlungsbedarf während der THS zu betrachten.

## **5.2 Patientenbelastung in Abhängigkeit von der Diagnose**

Im gemischten linearen Modell zeigten sich signifikante Unterschiede der intraoperativ vom Patienten wahrgenommenen subjektiven Belastung in Abhängigkeit von der Erkrankung ( $p=0,012$ ), wobei die Belastung der Patienten mit IPS am höchsten war und sich signifikant von der Belastung der Patienten mit ET ( $p=0,015$ ) und mit einer Dystonie ( $p=0,034$ ) unterschied. Im Durchschnitt lag die Belastung der Patienten mit einem IPS eine VAS Stufe (zehn Prozent) über der Belastung der anderen Patienten und erreichte mit einem Wert von 5,2 Punkten auf der VAS einen kritischen Bereich.

Da der Ablauf der Operation bei allen Patienten vergleichbar war, bieten sich die zahlreichen motorischen und nicht-motorischen Störungen dieser Patienten als mögliche Erklärung der höheren Belastung der Parkinsonpatienten an. Diese befinden sich häufig in einem schlechteren Allgemeinzustand als Patienten mit ET oder mit einer Dystonie. Erschwerend kommt für den Parkinson-Patienten die Akzentuierung seiner Symptome während des Eingriffs hinzu, denn es wird gemeinhin im „Off-Zustand“ operiert, da so die intraoperativen Aufzeichnungen und die klinischen Testungen vereinfacht werden können (Gross et al. 2006). Dieser hypokinetisch-rigide Zustand des Patienten wird als sehr belastend empfunden. Praktisch bedeutet letzteres, dass der Parkinson-Patient seine letzte Medikation am Tag vor dem Eingriff bekommen hat und im Dopamin-Entzug die Operation bewerkstelligen muss. Besonders belastend sind die dadurch bei manchen Patienten auftretenden und schmerzhaften sog. Off-Dystonien (Brandt et al. 2012, Donaldson et al. 2012).

Dystonie-Patienten, die am UKE in Lokalanästhesie operiert wurden, litten in der Regel „nur“ an einer fokalen oder segmentalen Dystonie. Auch dies könnte die krankheitsspezifisch unterschiedliche Belastung erklären. Denn schwerer betroffene Dystonie-Patienten mit generalisierter Dystonie können oft nur in Vollnarkose operiert werden und sind damit aus dem ausgewerteten Kollektiv herausselektiert worden.

Der wesentliche Einfluss der Erkrankung auf das Ausmaß der Belastung lässt sich auch an den Tremor-Patienten verdeutlichen, die im Durchschnitt am ältesten aber nicht am stärksten belastet waren. In den Analysen war das Patientenalter kein signifikanter Einflussfaktor auf die Belastung. Wie auch bei den Patienten mit einer fokalen Dystonie sind die Symptome bei Patienten mit ET „nur“ lokal begrenzt, auf den motorischen Bereich beschränkt und damit nicht mit der vielschichtigen und komplexen Parkinsonerkrankung vergleichbar.

## **5.3 Patientenbelastung in Abhängigkeit von der Operationsphase**

Es bestand im gemischten linearen Modell ein signifikanter Einfluss des Operationsschrittes auf die subjektiv wahrgenommene intraoperative Belastung sowohl beim Vergleich der drei Krankheitsbilder als auch bei separater Betrachtung der Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären (jeweils  $p<0,001$ ).

Mulroy et al. untersuchten postoperativ mit Hilfe von Fragebögen die Patientenwahrnehmung stereotaktischer Wachoperationen (Mulroy et al. 2017). Sie zeigten, dass bei ihrem Kollektiv die Platzierung des stereotaktischen Ringes und die Trepanation besonders kritische Phasen darstellten. Die Makrostimulation dagegen verursachte nur bei zwei der 27 Patienten besonders starkes Unbehagen. Die methodischen Limitationen dieser Studie liegen jedoch darin, dass von den 42 Patienten lediglich 27 die Fragebögen beantworteten und dies durchschnittlich zwei Jahre nach der Operation. Es stellt sich die Frage, inwieweit sich ein Patient zu diesem Zeitpunkt noch genau an die verschiedenen Operationsphasen erinnern und differenzierte Aussagen zu seiner Belastung während der einzelnen Operationsphasen treffen kann. Unsere Methodik mit intraoperativen Befragungen umgeht einen solchen sogenannten Recall Bias.

Vor Beginn der Datenauswertung vermuteten wir, dass der Schritt der Trepanation von den Patienten weitaus belastender als beispielsweise die Test-Stimulation empfunden werden würde. Selbst wenn medikamentös die Schmerzwahrnehmung der Patienten weitestgehend kontrolliert wird, ist es möglich, dass der hohe Geräuschpegel während der Eröffnung des Schädels und bedrohliche Gedanken an eine Operation am eigenen Gehirn zu starkem Stress führen. Insofern ist es eher überraschend, dass während der Trepanationen nicht die höchsten Belastungswerte angegeben worden sind.

Dagegen waren bei allen drei Krankheitsbildern die Test-Stimulationen (Operationsschritt 7) zusammen mit den angrenzenden Schritten während der Mikroelektrodenableitungen (Operationsschritt 6) und nach den Test-Stimulationen (Operationsschritt 8) weitaus belastender als erwartet. Beim paarweisen Vergleich der Operationsschritte der gesamten Analysegruppe aus Patienten mit IPS, ET und Dystonie unterschied sich die Belastung während der Test-Stimulation signifikant von den Belastungswerten jedes anderen Teils der Operation.

Möglicherweise sind sich Patienten ohne medizinischen Hintergrund weniger über die anatomische Nähe wichtiger Hirnregionen und daraus resultierender Risiken bewusst und empfinden die Trepanation deshalb weniger belastend als die Test-Stimulation. Die elektrophysiologische Test-Stimulation, bei der untersucht wird, ob diese die Symptome des Patienten lindern kann und ob sie Nebenwirkungen hervorruft bzw. in welchem Teil des Zielgebietes diese am geringsten sind, bedeutet einen sehr großen Stressfaktor für den Patienten. Es ist wichtig, dass die Wirkungen und Nebenwirkungen unter aktiver Mitarbeit des Patienten gewissenhaft und ausführlich untersucht werden. Bestimmte Erwartungen des Patienten und die psychische Anspannung in dieser wichtigen Phase der Operation mögen zu den vergleichsweise hohen Belastungswerten beitragen.

Auch die länger dauernden und von den Patienten als belastend bewerteten Mikroelektrodenableitungen im vorherigen Operationsschritt haben vermutlich durch eine Aufsummierung der Belastung zu der besonders starken Belastung während der Test-Stimulation beigetragen. Diese kumulativen Faktoren haben möglicherweise auch dazu geführt, dass die subjektive Patientenbelastung im Schritt nach der Test-Stimulation (Operationsschritt 8) weiter deutlich erhöht blieb bzw. einzelne Patienten sogar von einer weiteren Steigerung der Belastung berichteten.

Nicht ausgeschlossen ist, dass die stärkere Sedierung mit höheren Dosierungen von Remifentanyl während der Trepanation mit dafür verantwortlich war, dass von den Patienten in dieser Phase ein geringeres Belastungsniveau als bei der Teststimulation angegeben wurde. Im Gegensatz dazu ist während der Test-Stimulation zur optimalen Elektrodenplatzierung ein deutlich reduziertes Sedierungsniveau sinnvoll.

#### **5.4 Klinische Relevanz statistischer Signifikanz**

Neben der Frage, welche Ergebnisse statistisch signifikant sind, ist es wichtig zu prüfen, wann von einer klinischen Relevanz eines Ergebnisses gesprochen werden kann: Bei der Betrachtung von Schmerzen wurde mehrfach untersucht, wann man von klinisch signifikanten Veränderungen auf der VAS für Schmerzen sprechen kann. Dabei gibt es Studien, die ab einer Veränderung von 0,9 cm (95% KI 0,6-1,3 cm) auf der VAS (VAS von null bis zehn erfasst) von einer minimalen klinisch relevanten Veränderung des Schmerzes sprechen und Studien, die mindestens eine Veränderung von 1,3 cm auf der VAS voraussetzen, damit die Ergebnisse nicht nur statistisch, sondern auch klinisch als signifikant gelten (Todd et al. 1996, Kelly 1998, Gallagher et al. 2001). Auch wenn in unseren Untersuchungen nicht das Schmerzniveau, sondern das Belastungs- und Stresslevel der Patienten ermittelt wurde, ist es interessant zu sehen, ab welchem Größenbereich bei Schmerzen von einer klinischen Bedeutung gesprochen wird. Anstiege der Belastung von 1,3 Punkten auf der VAS traten im Verlauf der Operation bei allen drei Krankheitsbildern auf. Wäre eine Übertragbarkeit auf unsere untersuchten Parameter möglich, könnte man schlussfolgern, dass es sich um klinisch relevante und damit intraoperativ durch das Operationsteam entsprechend zu berücksichtigende Veränderungen des Belastungs- und Stressniveaus handelt.

#### **5.5 Patientenbelastung in Abhängigkeit von der Operationsdauer**

Im gemischten linearen Modell zeigte sich sowohl bei Betrachtung der drei Krankheitsbilder IPS, ET und Dystonie als auch bei alleiniger Analyse der Parkinsonpatienten kein signifikanter Einfluss der Operationsdauer auf die Belastung. Überlegungen vor Auswertung unserer Daten ließen vermuten, dass ein längeres Verharren des im stereotaktischen Ring fixierten Patienten in der sehr anstrengenden und belastenden Situation einer Operation am eigenen Gehirn dazu führen würde, dass sich eine zunehmende Dauer der Operation negativ auf den Zustand des

Patienten auswirkt. Wenn das Operationsteam allerdings im Verlauf der Operation feststellte, dass die Patientenbelastung stark zunahm, wurde versucht, die Ableitungen und Testungen soweit möglich zu straffen, um die Zeitdauer der Operation abzukürzen. Die in diesen Fällen verkürzte Operationsdauer führte im gemischten linearen Modell vermutlich dazu, dass kein Zusammenhang zwischen einer verlängerten Operationsdauer und einer stärkeren subjektiven Patientenbelastung aufgezeigt werden konnte, da auch andersherum die intraoperative Belastung als Zielgröße einen Einfluss auf die Variable Zeitdauer hatte.

Wenngleich die Unterschiede in der Gesamtdauer der Operation keine signifikante Einflussgröße auf die intraoperative Belastung darstellten, waren beidseitige Implantationen, die sich grundsätzlich nur durch ihre Dauer von einseitigen Operationen unterschieden, zumindest während bestimmter Phasen deutlich belastender. Dieser Zusammenhang zeigte sich beim Vergleich der beiden operierten Hemisphären in der größten Subgruppe der Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären, die während der Operation der zweiten Hemisphäre stärker belastet waren. Beim Schritt der Test-Stimulation in der ersten Hemisphäre betrug die mittlere normierte Belastung der Patienten nur 1,06, in der zweiten Hemisphäre dagegen 1,31.

Neben Patienten, die in der zweiten Hemisphäre stärker belastet waren, gab es aber auch einzelne Patienten, die im Laufe der Operation entspannter wurden, weniger Angst hatten und folglich eine reduzierte Belastung angaben. Auch wenn bei einem Großteil der Patienten im Operationsverlauf eine Steigerung der Belastung beobachtet wurde, scheint es bei den Patienten verschiedene Reaktionsmuster zu geben. Die bei einigen wenigen Patienten reduzierte Belastung in der zweiten Hemisphäre kann allerdings weder durch eine reduzierte Operationsdauer noch durch eine kürzere Erkrankungsdauer oder eine geringere Erkrankungsschwere erklärt werden. Die Ursache für die geringere Belastung einzelner Patienten bei der Operation der zweiten Hemisphäre bleibt damit unklar und könnte möglicherweise auf individuelle Resilienzfaktoren zurückzuführen sein.

## **5.6 Patientenbelastung in Abhängigkeit von der Remifentanilgabe des vorherigen Operationsschrittes**

Die Remifentanilgabe des vorherigen Operationsschrittes hatte im gemischten linearen Modell sowohl bei Betrachtung der drei Krankheitsbilder IPS, ET und Dystonie ( $p=0,038$ ) als auch bei Analyse der Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären ( $p=0,007$ ) einen signifikanten Einfluss auf die intraoperative Patientenbelastung. Durch diesen Faktor der Remifentanilgabe des vorherigen Operationsschrittes („remi\_lag1“) wurde die Latenzzeit bis zum Wirkeintritt des Medikamentes berücksichtigt und spiegelte damit besser den Zusammenhang zwischen intraoperativ wahrgenommener Belastung und Medikamentengabe (Remifentanil) wider. Es bestand eine negative Korrelation zwischen der Remifentanilgabe des

vorherigen Operationsschrittes und der Belastung. Bei einer Erhöhung der Remifentanildosis reduzierte sich im folgenden Operationsschritt die subjektive intraoperative Patientenbelastung. Zusätzlich zum subjektiven Belastungszustand und den Vitalparametern machte der Anästhesist die Medikamentengabe in Absprache mit dem Operationsteam auch davon abhängig, in welcher Operationsphase ein wacher und kooperationsfähiger Patient benötigt wird und wann eine stärkere Sedierung keine negativen Auswirkungen auf den Erfolg der THS hat.

Bei allen Patientengruppen war die Remifentanilgabe zum Zeitpunkt der Trepanation (Operationsschritt 3) und kurz davor besonders hoch und wurde danach reduziert. Um die Trepanation für den Patienten so angenehm wie möglich zu gestalten, schien es sinnvoll zu sein, relativ hohe Dosierungen des kurzwirksamen Opioids Remifentanil zu geben. Es ist bei der Wahl der Dosierung von Remifentanil jedoch Vorsicht geboten, da eine Reduktion des Stressniveaus des Patienten durch eine starke Sedierung bei der Operation zu einer schlechteren Beurteilbarkeit von Mikroelektrodenableitungen, Stimulationseffekten und Nebenwirkungen führen kann. Hier ist nämlich die aktive Mitarbeit eines wachen und kooperationsfähigen Patienten wünschenswert.

Es ist auffällig, dass bei den Patienten mit IPS sehr niedrige Dosierungen Remifentanil für eine adäquate Analgosedierung ausreichend waren. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass aufgrund neurodegenerativer Veränderungen im Striatum dieser Patienten eine veränderte Responsibilität für Opioide besteht (Erfahrungswerte aus dem Operationssaal, Dr. C. Moll 05.12.2017, persönliche Mitteilung). Wang et al. untersuchten bei Patienten mit einem IPS und bei Patienten ohne ein IPS, die sich anderen neurochirurgischen Operationen unterzogen, welche Remifentanildosierungen notwendig waren, um eine Reaktion auf invasive Stimuli zu verhindern. Sie zeigten, dass die benötigten Flussraten der Patienten mit IPS deutlich geringer waren als die der anderen Patienten, was möglicherweise durch neurodegenerative Veränderungen erklärbar sei (Wang et al. 2016). Die Dystonie-Patienten erhielten vor allem zu Beginn der Operation der ersten Hemisphäre mehr Remifentanil als die anderen Patientengruppen. Mögliche Erklärungen für die höheren Remifentanilgaben bei Dystonie-Patienten sind (1) das Fehlen vergleichbarer neurodegenerativer Veränderungen im Striatum, die möglicherweise die Responsibilität für Opioide verändern, (2) das im Durchschnitt jüngere Alter der Dystonie-Patienten und (3) unterschiedliche Verstoffwechslungsraten.

Um den Aspekt der Remifentanilgabe bei den Parkinsonpatienten genauer zu betrachten, haben wir die Gruppe der Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären nach ihrem Zustand (Subgruppe „awake“ und Subgruppe „sleep“) eingeteilt. Bei den Patienten im Zustand „sleep“, die mindestens 20 Prozent der Schritte so stark sediert waren, dass sie keine Angaben zu ihrer intraoperativen Belastung machen konnten, fiel eine stark schwankende

Remifentanilflussrate im Verlauf der verschiedenen Operationsphasen auf. Zu Beginn der Operation jeder Hemisphäre wurden hohe Dosierungen Remifentanil gegeben. Diese Medikamentengaben mussten dann im Laufe der Operation stark reduziert werden, um eine aktive Mitarbeit des Patienten während der Test-Stimulation zu ermöglichen. Die Patienten im Zustand „awake“ dagegen erhielten im Verlauf der gesamten Operation im Vergleich relativ konstante Dosierungen Remifentanil, wodurch starke Schwankungen sowohl bei der Medikamentengabe als auch bei der Belastung bei ihnen vermieden wurden. Auch die durchschnittliche Belastung im Verlauf der Gesamtoperation war bei der Subgruppe „awake“ niedriger als bei der Subgruppe „sleep“.

Mögliche Erklärungen für diese eher unerwarteten Ergebnisse sind (1) ein ungünstiger Effekt einer Sedierungsreduktion, der zu einem Aufwachen in einer sehr belastenden Situation (Wachoperation) führt, (2) 'ungeordnete' Wachphasen, die in Einzelfällen mit psychischen Entgleisungen, insbesondere bei Parkinsonpatienten, einhergehen können oder (3) ein 'Selektionsbias' in der Form, dass die Gruppe der „sleep“-Patienten grundsätzlich stärker belastet und weniger kompliant war und ohne eine solche Steigerung der Sedierung die Operation nicht hätte fortgesetzt werden können.

In der Studie von Lange et al. wurde untersucht, ob ein Anästhesieregime nach dem Schema „awake-awake-awake“, also eine komplette Operation unter Lokalanästhesie und unter kontinuierlicher Überwachung sowie therapeutischer Begleitung zu weniger unerwünschten intraoperativen Nebenwirkungen wie Desorientierung und Agitation führt als das bisher verwendete Schema mit einer zwischenzeitlichen Sedierung durch Remifentanil und Propofol. Hierbei zeigte sich, dass es für den Komfort und zur Reduzierung der intraoperativen Belastung des Patienten nicht erforderlich war, diesen stark zu sedieren. Eine Operation mit weniger sedierend wirkenden Medikamenten unter Lokalanästhesie führte vielmehr dazu, dass die Inzidenz eines intraoperativen Deliriums reduziert wurde und die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung stieg (Lange et al. 2015). Allerdings erfordert diese Form der Patientenführung eine durchgehende Betreuung durch einen Anästhesisten, der zum Beispiel durch suggestive Gesprächselemente mit Umdeutungen und andere Techniken die Operationssituation ständig 'deeskaliert'. Eine Limitation dieser Studie ist jedoch, dass die Patienten der ersten Gruppe („asleep-awake-asleep“) einen höheren UPDRS-III Score im On hatten als die zweite Gruppe („awake-awake-awake“) und die Operation bei der Gruppe „asleep-awake-asleep“ mit 330 Minuten länger als in der zweiten Gruppe („awake-awake-awake“; 245 Minuten) dauerte.

Es ist im klinischen Alltag leider oft nicht möglich, zu jedem Zeitpunkt eine kontinuierliche Patientenbetreuung durch eine ausgebildete und nur für den Patienten abgestellte neuropsychologische Fachkraft zu ermöglichen. Die Ergebnisse und Untersuchungen des

Einflusses von Remifentanyl zeigen, dass nicht zwangsläufig ein Anästhesieregime mit starker Sedierung die beste Lösung ist. Starke Schwankungen der Remifentanylgaben scheinen den reibungslosen Ablauf der Operation zu beeinträchtigen und ein Anästhesieregime, das der Idee des „awake-awake-awake“-Verfahrens ähnelt, kann zu einer Reduzierung des Belastungs- und Stressniveaus der Patienten während stereotaktischer Wachoperationen führen.

### **5.7 Patientenbelastung in Abhängigkeit von den Vitalparametern**

Bei jeder Operation wird in der Regel ein Monitoring der Vitalparameter Herzfrequenz und Blutdruck durchgeführt. Diese können als objektive Parameter neben der Erfragung der subjektiven intraoperativen Belastung entscheidende Hinweise im Hinblick auf den Patientenzustand geben. Patienten mit einer Dystonie zeigten in unseren Untersuchungen zur intraoperativen Patientenbelastung beim Vergleich der drei Krankheitsbilder die niedrigsten Herzfrequenzen, was zum Teil durch das jüngere Alter des Patientenkollektivs erklärt werden kann.

Außerdem hat der Ort der Stimulation Einfluss auf die Vitalparameter. In der Studie von Thornton et al. 2002 wurden die Effekte der elektrischen Stimulation von Thalamus und Basalganglien auf Herzfrequenz und mittleren arteriellen Blutdruck bei wachen Patienten, die sich aufgrund von Bewegungsstörungen einer neurochirurgischen Operation unterzogen, untersucht. Bei einer hochfrequenten Stimulation (>90Hertz) im Thalamus, im STN und in der Substantia nigra stiegen Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck. Ein zusätzlicher Effekt war die Erleichterung von Bewegungen. Bei den Parkinsonpatienten verbesserten sich die Symptome Rigor, Tremor und Akinese. Bei einer Stimulation im STN oder Thalamus stieg die Herzfrequenz um  $5 \pm 3$  /Minute, der mittlere arterielle Blutdruck bei Stimulation im STN um  $5 \pm 3$  mmHg und bei Stimulation im Thalamus um  $4 \pm 3$  mmHg. Bei einer Stimulation des GPi dagegen wurde kein Anstieg von Herzfrequenz und mittlerem arteriellem Blutdruck beobachtet (Thornton et al. 2002). Der GPi ist das primäre Zielgebiet bei Patienten mit einer Dystonie (Moll et al. 2005). Die Effekte waren amplitudenabhängig, blieben für die Zeit der Stimulation erhalten und fielen nach Beendigung der Stimulation rasch ab (Thornton et al. 2002). Im Gegensatz zur hochfrequenten Stimulation verursachte eine niederfrequente Stimulation (<20Hertz) keinen Anstieg der Vitalparameter und verbesserte die Beweglichkeit nicht (Thornton et al. 2002). Bei der THS erfolgt eine hochfrequente Stimulation mit einer Frequenz von über 100 Hertz (Moll et al. 2005). Neben dem von Thornton et al. gezeigten Einfluss der elektrophysiologischen Stimulation auf die Vitalparameter kann es im Rahmen starker Angst- und Stressreaktionen des Patienten zu zusätzlichen Blutdruckanstiegen kommen, was in der Folge zu Komplikationen wie beispielsweise intrazerebralen Blutungen führen kann (Yamada et al. 2007). Neben Blutdruckspitzen während der Test-Stimulation

(Operationsschritt 7) zeigten sich zu Beginn der Operation deutlich erhöhte Blutdruckwerte, was durch die psychische Anspannung erklärt werden kann.

### **5.8 Patientenbelastung beim IPS in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer**

Bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären wurde im gemischten linearen Modell kein signifikanter Einfluss der Erkrankungsdauer auf die Belastung gemessen ( $p=0,081$ ). Wenn das Kollektiv der Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären jedoch in eine Subgruppe mit einer Erkrankungsdauer von maximal elf Jahren und in eine Subgruppe mit einer Erkrankungsdauer von mehr als elf Jahren aufgeteilt wurde, konnte gezeigt werden, dass die Belastung der Subgruppe mit einer längeren Erkrankungsdauer größer war. Einer mittleren Belastung von 4,9 im Verlauf der Operation bei kürzerer Erkrankungsdauer stand eine mittlere Belastung von 5,9 bei einer Erkrankungsdauer von mehr als elf Jahren gegenüber. Die Verläufe der Belastung zeigten dabei das gleiche Muster mit Belastungsspitzen jeweils zum Zeitpunkt der Test-Stimulation (Operationsschritt 7) zusammen mit den angrenzenden Schritten während der Mikroelektrodenableitung (Operationsschritt 6) und nach der Test-Stimulation (Operationsschritt 8). Die auf unterschiedlichem Niveau parallel verlaufenden Belastungskurven mit einer im gesamten Operationsverlauf ungefähr eine VAS Stufe (zehn Prozent) höheren Belastung der Patienten mit längerer Erkrankungsdauer im Vergleich zu Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer verdeutlichen, dass sich eine längere Erkrankungsdauer negativ auf die Belastung auswirken kann.

Eine mögliche Erklärung für die zunehmende Belastung bei längerer Erkrankungsdauer sind eine veränderte Wirksamkeit und Wirkdauer von Levodopa: Nach einer längeren Behandlung mit Levodopa im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium kann es zum sogenannten „Levodopa-Spättsyndrom“ mit einer veränderten pharmakodynamischen Responsibilität für Levodopa kommen und die Wirkdauer von Levodopa vermindert sich (Abbruzzese 2008). Die durch den Mangel an Dopamin verursachten Symptome treten dann bei längerer Unterbrechung der Medikation zunächst bei den Patienten mit einer längeren Erkrankungsdauer und entsprechend längerer Levodopa-Therapie auf. Vermutlich rutschen Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer erst später ins Off, sodass bei ihnen motorische Fluktuationen und Dyskinesien erst nach einer längeren Unterbrechung der Medikation auftreten. Dies führt dann dazu, dass sie die Operation insgesamt, vor allem aber die Operation der ersten Hemisphäre, als weniger belastend wahrnehmen. Die mittlere Belastung der Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer betrug zum Zeitpunkt der Test-Stimulation der ersten Hemisphäre nur 4,8, während sie sich bei der Test-Stimulation der zweiten Hemisphäre auf 6,8 erhöhte. Die Patienten mit längerer Erkrankungsdauer wiesen bereits in der ersten Hemisphäre zum Zeitpunkt der Test-Stimulation eine sehr hohe Belastung auf. Sie betrug im Durchschnitt 7,4 und

erhöhte sich bei der Test-Stimulation der zweiten Hemisphäre nur minimal auf 7,5. Die höhere Belastung mit zunehmender Erkrankungsdauer spiegelte sich auch in höheren Blutdruckwerten und höheren Herzfrequenzen der Patienten mit längerer Erkrankungsdauer wider.

Der Faktor Erkrankungsdauer lässt sich jedoch nicht vollständig vom Patientenalter trennen, da eine längere Erkrankungsdauer das Alter der Patienten ansteigen lässt. Mit dem Patientenalter, insbesondere in der sechsten und siebten Lebensdekade, in der sich viele der Parkinsonpatienten befunden haben, steigt auch das Risiko für kognitive Einschränkungen, die möglicherweise durch die präoperative Testung nicht erfasst worden sind, für eine Abnahme der körperlichen und psychischen Leistungsfähigkeit sowie für delirante Zustände mit entsprechend negativen Auswirkungen auf die Wahrnehmung der Operation und die Bewertung der Belastung durch den Patienten.

Mögliche Erklärungen für die höhere Belastung der Patienten mit zunehmender Erkrankungsdauer sind (1) eine längere Erkrankungsdauer mit der Konsequenz einer veränderten Levodopa-Responsibilität sowie (2) das höhere Alter der Patienten.

### **5.9 Patientenbelastung bei weiblichen Patienten mit IPS in Abhängigkeit von der Herkunft**

Beim Vergleich weiblicher Patientinnen aus einem anderen geographischen Einzugsgebiet (Thüringen und Sachsen), die in einer neurologischen Schwerpunktpraxis homogen mit dem gleichen standardisierten Therapieschema medikamentös behandelt worden sind, und Patientinnen aus Hamburg und Umgebung konnte gezeigt werden, dass die Patientinnen aus Ostdeutschland intraoperativ zwar geringer belastet waren, aber auch jünger waren und kürzer sowie weniger schwer am IPS erkrankt waren. Insofern bleibt unklar, ob eine bestimmte Therapieform bzw. regional unterschiedliche sozio-kulturelle Faktoren die Stärke der intraoperativen Belastung beeinflussen. Grundsätzlich stehen diese Ergebnisse mit einer höheren intraoperativen Belastung bei schwerer erkrankten Parkinsonpatienten in Übereinstimmung mit den anderen Resultaten.

### **5.10 Limitationen der Studie**

In unserer Studie zur subjektiven intraoperativen Patientenbelastung wurden die Daten von 90 Patienten mit IPS, ET und Dystonie ausgewertet. Im Studienzeitraum wurden am UKE vom 07.05.2007 bis zum 17.09.2015 insgesamt 285 Patienten operiert. Einige Patienten schieden aufgrund einer Operation in Vollnarkose für die Untersuchung aus. Ferner wurden einzelne Patienten aufgrund anderer Indikationen operiert. Dennoch konnten nicht bei allen Patienten mit IPS, ET und Dystonie, bei denen die Operation unter Lokalanästhesie erfolgte, vollständige Daten erhoben werden. Aufgrund der kontinuierlichen Dokumentation von Belastungswerten, Vitalparametern und Medikamentengaben war es erforderlich, dass zusätzlich zum

Anästhesisten und dem neurochirurgischen Team während der kompletten Operationszeit eine weitere Person anwesend war. Dieses ließ sich jedoch organisatorisch nicht immer verwirklichen. Insgesamt blieb ein Kollektiv von 90 Patienten, bei dem die Einflussgrößen auf die intraoperative Belastung geprüft wurden.

In unserem Kollektiv galt ein Datensatz als vollständig, wenn 80 Prozent der Daten erfasst waren. Das heißt, in jeder Hemisphäre mussten acht der zehn Operationsschritte vollständig vermerkt worden sein. Hierdurch kann es unter Umständen zu Verzerrungen des Gesamtbildes kommen, wenn vor allem besonders belastende oder wenig belastende Schritte fehlen.

Unsere Studie war nicht randomisiert, nicht kontrolliert und beruhte auf einem retrospektiven Studiendesign. Es sollte in künftigen Studien ein prospektives Studiendesign gewählt werden, bei dem bereits zu Beginn der Datenerhebung feststeht, welche Patienten in die Studie eingeschlossen werden sollen. Eine exaktere Beurteilung der Belastungswerte wäre möglich, wenn bei jedem Patienten 100 Prozent der Schritte erfasst würden und die Erhebung der Daten zu den einzelnen Zeitpunkten während der Operation zeitlich noch enger definiert wäre.

Wir haben insgesamt zu 21 Zeitpunkten während der Operation das Belastungsniveau der Patienten ermittelt. Der Operationsschritt der Platzierung des stereotaktischen Ringes musste unberücksichtigt bleiben und wir können nicht die Aussage von Mulroy et al. überprüfen, dass es sich hierbei um eine besonders belastende Operationsphase handelt (Mulroy et al. 2017). Im analysierten Zeitraum wurde der stereotaktische Ring in Vollnarkose angelegt.

Beim Vergleich der Parkinsonpatienten mit zwei vollständig erfassten Hemisphären bestand die Subgruppe „sleep“ lediglich aus zehn Patienten, und bei einzelnen Operationsschritten waren nur sehr wenige Patienten und teilweise lediglich ein einziger Patient wach genug, um das eigene Belastungsniveau anzugeben. Beim Vergleich der beiden Subgruppen „sleep“ und „awake“ wurde somit die Aussage eines einzelnen Patienten der Subgruppe „sleep“ viel stärker gewichtet als in der Subgruppe „awake“ und die Anfälligkeit für Ausreißer war sehr groß. Um bessere Aussagen zum Einfluss von Remifentanyl und anderen sedierend wirkenden Medikamenten machen zu können, wären besser vergleichbare Gruppengrößen und eine Mindestzahl an Patientenantworten pro Operationsschritt nötig gewesen. Ferner unterschieden sich die Subgruppen bezüglich der Erkrankungsdauer. Die Subgruppe „sleep“ war im Mittel 1,8 Jahre länger am IPS erkrankt, 1,9 Jahre älter und erreichte höhere Werte bei den parkinsonspezifischen Scores. Man kann postulieren, dass bereits diese Faktoren zur Initiierung des „sleep“-Zustandes beigetragen haben könnten (im Sinne sogenannter ‘confounding variables’) und damit einem aussagekräftigen Vergleich der beiden Gruppen im Wege standen.

Neben der auf einer Skala von null bis zehn angegebenen subjektiven Patientenbelastung können auch Blutdruck und Herzfrequenz als vegetative Parameter für das Stress- und Belastungsniveau der Patienten berücksichtigt werden. In unserer Studie wurde nicht systematisch erfasst, inwieweit ein arterieller Hypertonus bestanden hat und in welcher Dosierung Blutdruckmedikamente präoperativ eingenommen worden sind. Die erfassten Blutdruckwerte wurden zwar engmaschig während der 21 Operationsschritte erfasst, sind aber jeweils nur Momentangaben und zeigen keinen kontinuierlichen Blutdruckverlauf während der Gesamtoperation. Patienten, die länger am IPS erkrankt waren, hatten höhere Blutdruckwerte. Möglicherweise ist dies durch das im Durchschnitt höhere Alter der Patienten erklärbar, weil mit zunehmendem Alter die Wahrscheinlichkeit erhöht ist, an einer Hypertonie zu erkranken (Burt et al. 1995).

Bisher wurde die Retest-Reliabilität bei einer Untersuchung des Belastungs- und Stressniveaus des Patienten intraoperativ zu 21 Zeitpunkten nicht geprüft. Es wurde noch nicht gezeigt, dass ein Patient auch bei wiederholter Angabe seiner Belastung auf einer VAS denselben Bewertungsmaßstab anlegt und dieselben Bewertungskriterien verwendet. Es wäre möglich, dass das wiederholte Erfragen der subjektiven Belastung im Verlauf der Operation zu einer Unter- bzw. Überschätzung des Belastungs- und Stressniveaus führt.

### **5.11 Schlussfolgerung**

Es ist entscheidend, bei neurochirurgischen Wachoperationen zur Behandlung von Bewegungsstörungen das Belastungs- und Stressniveau der Patienten zu erfassen. Die VAS ist dabei ein sehr gut geeignetes Instrument, um das Belastungsniveau des Patienten im Verlauf der Operation zu unterschiedlichen Zeitpunkten zu erheben. Das Belastungsthermometer ist einfach zu verstehen und intuitiv zu beantworten. Außerdem erfordert die Erhebung keinen großen Zeitaufwand und stört den Ablauf der Operation nicht. Unsere Studie erfasst erstmals zu 21 Zeitpunkten bei der THS zur Behandlung von Bewegungsstörungen eine solche Beurteilung durch den Patienten. Bereits präoperativ lässt sich anhand bestimmter Indikatoren aufzeigen, wann mit einer deutlich erhöhten Patientenbelastung gerechnet werden muss. Anhand dieser Daten können nun gezielter Maßnahmen zur Reduktion der Patientenbelastung ergriffen werden.

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der jeweiligen Diagnose (IPS, ET und Dystonie) und der subjektiven intraoperativen Patientenbelastung. Gerade Patienten mit einem IPS, einer Erkrankung, deren Symptome vielschichtig sind und im Verlauf der Erkrankung nicht auf den motorischen Bereich beschränkt bleiben, waren besonders stark belastet (Brandt et al. 2012, Donaldson et al. 2012). Eine besonders intensive Beobachtung und Betreuung erfordert die Operation bei Parkinsonpatienten mit längerer Erkrankungsdauer,

da bei diesen Patienten im Operationsverlauf die Belastung ungefähr eine VAS Stufe (zehn Prozent) höher war als bei Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer.

Stressspitzen zeigten sich zum Zeitpunkt der Trepanation (Operationsschritt 3) und der Test-Stimulation (Operationsschritt 7) zusammen mit den angrenzenden Schritten während der Mikroelektrodenableitung (Operationsschritt 6) und nach der Test-Stimulation (Operationsschritt 8). Bei der Test-Stimulation war das höchste Belastungsniveau erkennbar. Dieses unterschied sich bei Betrachtung der drei Krankheitsbilder signifikant von der Belastung jedes anderen Operationsschrittes. Bei unseren Überlegungen vor Beginn der Untersuchungen wurde ein Herausragen genau dieser Operationsphase nicht in dem Ausmaß erwartet. Vielmehr vermuteten wir einen höheren Belastungspeak zum Zeitpunkt der Trepanation. Die Einschätzung eines Mediziners zur Frage der Patientenwahrnehmung solcher Operationen kann von der Realität erheblich abweichen. Deshalb ist es entscheidend, subjektive Patienteneinschätzungen auch intraoperativ zu erheben.

Um das Stressniveau besser steuern zu können ist es entscheidend, die Opiatdosierung (Remifentanyl) im Verlauf der Operation anzupassen. Einerseits kann eine Sedierungsreduktion an falscher Stelle zum Aufwachen in einer sehr belastenden Situation und in Einzelfällen zu psychischen Entgleisungen führen. Andererseits kann eine stärkere Sedierung und eine daraus resultierende schlechtere Beurteilbarkeit von Mikroelektrodenableitungen, Stimulationseffekten und Nebenwirkungen den Erfolg der Operation gefährden.

Neben den Belastungswerten waren aufgrund des Verlaufs der Vitalparameter Einschätzungen zum Patientenzustand möglich. Es sollte also neben subjektiven Belastungswerten des Patienten auch in Zukunft den objektiven Vitalparametern eine große Bedeutung beim intraoperativen Patientenmonitoring zugesprochen werden.

### **5.12 Ausblick: Was sollte in zukünftigen Studien noch untersucht werden?**

In künftigen Studien ist es wichtig, bereits prospektiv festzulegen, welche Patienten in die Studie eingeschlossen werden, und sicherzustellen, dass bei diesen unabhängig von personellen Konstellationen und Rahmenbedingungen eine vollständige Datenerfassung erfolgt. Bei den Patienten sollten neben den von uns erhobenen Daten Informationen zu den von ihnen eingenommenen Medikamenten und Vorerkrankungen, die einen Einfluss auf den Verlauf der Operation haben könnten, ermittelt werden. Hierzu gehören zum Beispiel Angststörungen, ein Restless-Legs-Syndrom, chronische Lumbalgien und andere chronische Schmerzsyndrome.

Es sollte neben dem neurochirurgischen Operationsteam auch bei den Anästhesisten sichergestellt werden, dass diese nicht bei jeder Operation rotieren. Durch eine Konstanz der

Zusammenarbeit sollte eine bessere Absprache und Kommunikation der verschiedenen Fachbereiche möglich werden.

Es muss in zukünftigen Studien, bei denen die Einflussgröße der Operationsdauer auf die intraoperative Belastung untersucht werden soll, genau überlegt werden, wie der Aspekt einer Anpassung der Operationsdauer an die Belastungssituation des Patienten durch das neurochirurgische Operationsteam berücksichtigt werden kann. So kann der Faktor Operationsdauer als Einflussgröße auf die intraoperative Belastung ohne Confounder überprüft werden.

In einem größeren Kollektiv wäre es außerdem interessant zu hinterfragen, ob sich bei den Parkinsonpatienten ein signifikanter Einfluss der Erkrankungsdauer auf die intraoperative Belastung zeigen ließe. Unsere Untersuchungen weisen bereits darauf hin, dass die Erkrankungsdauer zu einem gewissen Grad zur erhöhten Patientenbelastung beiträgt.

### **5.13 Zusammenfassung**

Die VAS ist ein sehr gut geeignetes Instrument, um das Belastungsniveau des Patienten im Verlauf der Operation zu unterschiedlichen Zeitpunkten zu erheben. Das Belastungsthermometer ist einfach zu verstehen und aufgrund der Kürze stört seine Erhebung den Ablauf der Operation nicht.

Die Diagnose des Patienten hatte einen signifikanten Einfluss auf die Belastung. Insgesamt waren Patienten mit IPS, einer vielschichtigen und nicht auf den motorischen Bereich beschränkten Erkrankung, belasteter als Patienten mit ET oder mit einer Dystonie.

Auch die Operationsphase hatte einen signifikanten Einfluss auf die Belastung. Von allen Patienten wurde die Test-Stimulation (Operationsschritt 7) zusammen mit den angrenzenden Schritten während der Mikroelektrodenableitung (Operationsschritt 6) und nach der Test-Stimulation (Operationsschritt 8) als besonders belastend wahrgenommen, aber auch zum Zeitpunkt der Trepanation (Operationsschritt 3) zeigte sich eine erhöhte subjektive Patientenbelastung.

Des Weiteren hatte die Remifentanilgabe des vorherigen Operationsschrittes einen signifikanten Einfluss auf die Belastung: Es bestand eine negative Korrelation, das heißt bei einer Erhöhung der Remifentanildosis reduzierte sich im folgenden Operationsschritt sowohl beim Vergleich der drei Krankheitsbilder IPS, ET und Dystonie als auch bei Betrachtung der Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären die Belastung.

Bei den Parkinsonpatienten mit längerer Erkrankungsdauer lag die Belastung ungefähr eine VAS Stufe (zehn Prozent) über der Belastung der Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer. Es ist somit davon auszugehen, dass die Operation mit zunehmender Erkrankungsdauer als belastender wahrgenommen wird.

Die Erkenntnisse dieser Arbeit tragen dazu bei, bereits im Vorfeld einer Operation ausfindig zu machen, bei welchen Patienten und bei welchen Operationsphasen aufgrund starker Belastung ein besonders intensives Monitoring notwendig ist und zeigen auf, in welchen Bereichen der Ablauf der THS noch optimiert werden kann. Ziel muss es sein, optimale klinische Ergebnisse bei gleichzeitig bestmöglichem Patientenkomfort zu erreichen.

## 6 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die THS ist eine etablierte Therapie zur Behandlung von Patienten mit IPS, ET und Dystonie. Für eine optimale Elektrodenplatzierung und die intraoperative Testung von Wirkungen und Nebenwirkungen der Stimulation ist eine Operation unter Lokalanästhesie erforderlich.

**Material und Methoden:** Ziel unserer Studie war es, diejenigen Faktoren zu identifizieren, die die subjektive intraoperative Patientenbelastung bei stereotaktischen Wachoperationen zur Behandlung von Bewegungsstörungen beeinflussen. Hierzu wurde bei 90 Patienten zu 21 Zeitpunkten während der Operation das vom Patienten empfundene Belastungs- und Stressniveau mit Hilfe einer VAS erfasst.

**Ergebnisse:** Beim Vergleich von Patienten mit IPS, ET und Dystonie im gemischten linearen Modell hatten der Operationsschritt ( $p < 0,001$ ), die Diagnose des Patienten (IPS, ET und Dystonie;  $p = 0,012$ ) und die Remifentanilgabe des vorherigen Operationsschrittes ( $p = 0,038$ ) einen signifikanten Einfluss auf die intraoperative Patientenbelastung. Dabei unterschied sich diese bei Patienten mit IPS signifikant von der der Patienten mit ET ( $p = 0,015$ ) und mit einer Dystonie ( $p = 0,034$ ). Im von uns untersuchten Kollektiv der Patienten mit IPS hing die intraoperative Belastung im gemischten linearen Modell signifikant vom Operationsschritt ( $p < 0,001$ ) und von der Remifentanilgabe des vorherigen Operationsschrittes ( $p = 0,007$ ) ab. Die Test-Stimulation (Operationsschritt 7) zusammen mit den angrenzenden Schritten während der Mikroelektrodenableitung (Operationsschritt 6) und nach der Test-Stimulation (Operationsschritt 8) sowie die Trepanation (Operationsschritt 3) wurden von den Patienten als besonders belastend wahrgenommen.

**Schlussfolgerung:** Die VAS ist ein sehr gut geeignetes Instrument, um das Belastungsniveau des Patienten im Verlauf der Operation zu unterschiedlichen Zeitpunkten zu erheben. Die höhere subjektive intraoperative Belastung der Patienten mit IPS im Vergleich zu Patienten mit ET und mit einer Dystonie erfordert ein entsprechend intensiveres Monitoring. Eine besonders intensive Betreuung ist aufgrund der größeren intraoperativen Belastung bei Patienten mit fortschreitender Parkinsonerkrankung notwendig. Um das Stressniveau besser steuern zu können ist es entscheidend, die Dosierung des kurzwirksamen Opiats Remifentanil im Verlauf der Operation anzupassen. Durch eine Erhöhung der Remifentanildosis konnte eine entsprechende Reduktion der Patientenbelastung im folgenden Operationsschritt erreicht werden. Bei der Trepanation und besonders bei der Test-Stimulation zusammen mit den angrenzenden Schritten während der Mikroelektrodenableitung und nach der Test-Stimulation mit der hier herausragenden Patientenbelastung ist besondere Aufmerksamkeit geboten. Dies ist unseres Wissens nach die erste Studie, die die subjektive intraoperative Patientenbelastung während der THS zur Behandlung von Bewegungsstörungen untersuchte.

## 7 Summary

**Background:** Deep-Brain Stimulation (DBS) is an established therapy for the treatment of patients with Parkinson's disease (PD), essential tremor (ET) and dystonia. Local anaesthetic surgery is required to be able to observe effects and side effects of the stimulation during surgery.

**Methods:** The aim of our study was to identify those factors that influence patients' subjective intraoperative level of distress during stereotactic awake surgery for the treatment of movement disorders. For this purpose, the level of distress perceived by a patient was recorded 21 times during surgery using a visual analogue scale.

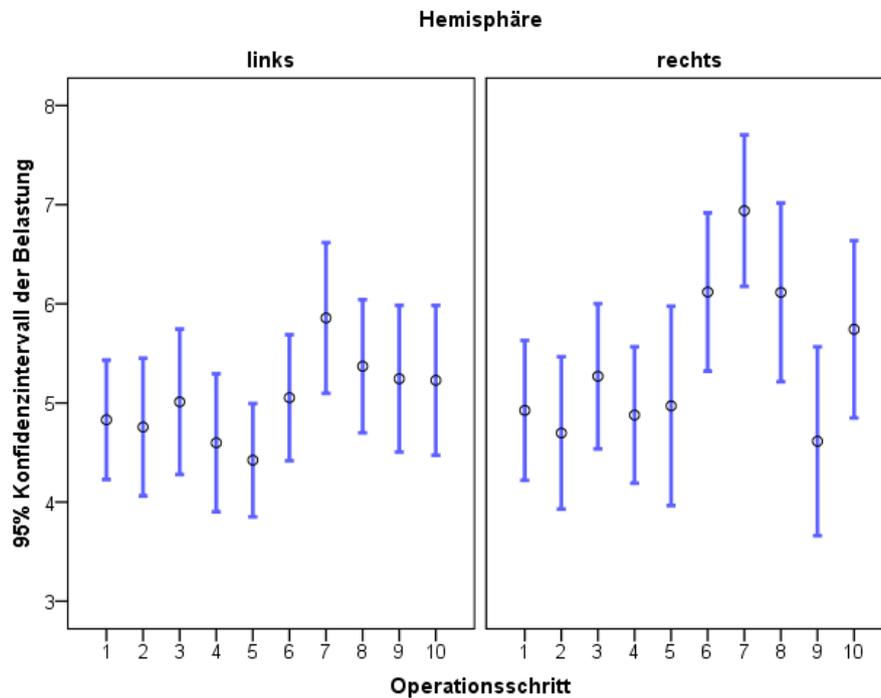
**Results:** Comparing patients with PD, ET and dystonia in a mixed linear model, the surgical intervention step ( $p < 0.001$ ), the patient's diagnosis (PD, ET and dystonia,  $p = 0.012$ ) and the remifentanyl dose of the previous surgery step ( $p = 0.038$ ) had a significant impact on the intraoperative level of distress. Patients with PD had a significantly higher level of distress than patients with ET ( $p = 0.015$ ) and with dystonia ( $p = 0.034$ ). In our group of patients with PD the intraoperative level of distress in the mixed linear model significantly depended on the surgical intervention step ( $p < 0.001$ ) and the remifentanyl dose of the previous surgery step ( $p = 0.007$ ).

Overall the test-stimulation together with the microelectrode recordings and the surgical step after the test-stimulation were perceived as particularly stressful by the patients. Furthermore, the trepanation showed an increased subjective intraoperative level of distress.

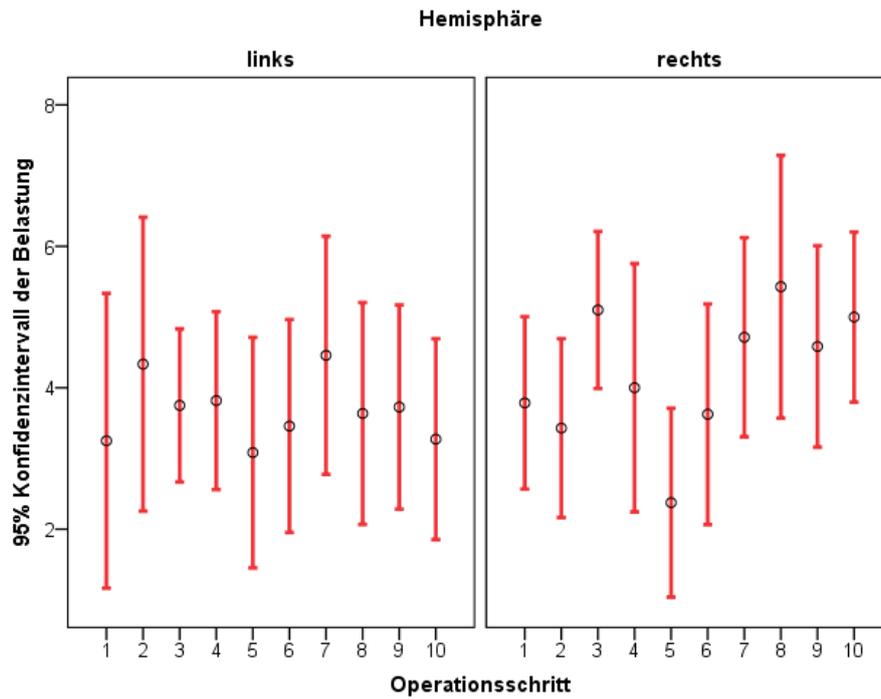
**Conclusion:** The verbally administered numerical distress rating scale is a very useful tool for the monitoring of patient's subjective intraoperative level of distress during surgery. In general patients with PD reported a higher level of distress during surgery. Extra-intensive observation and care requires surgery for patients with long-term PD as we showed an increased level of distress in the group of patients with a longer disease duration compared to patients with a shorter disease duration. It is necessary to adjust the dosage of the opiate remifentanyl during surgery in close consultation with the anaesthetist to achieve a better control of the level of distress. An increased dose of remifentanyl can reduce the level of distress in the following surgery step. At the same time, it has to be considered that a higher sedation can negatively influence microelectrode recordings and test-stimulation. The test-stimulation together with the microelectrode recordings and the surgical step after the test-stimulation and the trepanation were perceived as particularly stressful by the patients and showed us that we should try to optimize these parts of the DBS. To the best of our knowledge, this is the first study that has been performed to evaluate the subjective intraoperative level of distress during DBS for the treatment of movement disorders. The results of this work will help to find out preoperatively, which patients during which part of the surgery need intensive monitoring due to the higher level of intraoperative distress.

## 8 Anhang

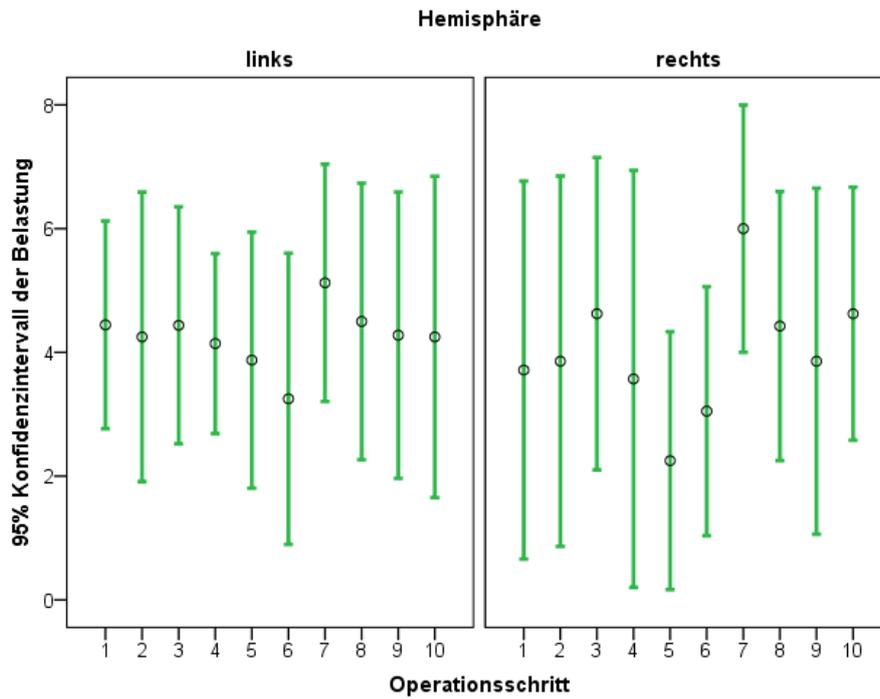
### 8.1 95% Konfidenzintervalle der Mittelwerte der Belastung bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie



**Abbildung 20: 95%-Konfidenzintervalle der Mittelwerte der Belastung bei Patienten mit IPS:** Dargestellt sind die durchschnittliche Belastung der einzelnen Operationsschritte und die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle der Patienten mit IPS (n=67). Getrennt dargestellt sind die zuerst operierte linke und die anschließend operierte rechte Hemisphäre. Man beachte besonders die starke Belastung der Patienten zum Zeitpunkt der Test-Stimulation (Operationsschritt 7) sowie die Unterschiede im Belastungsniveau beim Vergleich der zuerst operierten linken und der anschließend operierten rechten Hemisphäre. Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1.

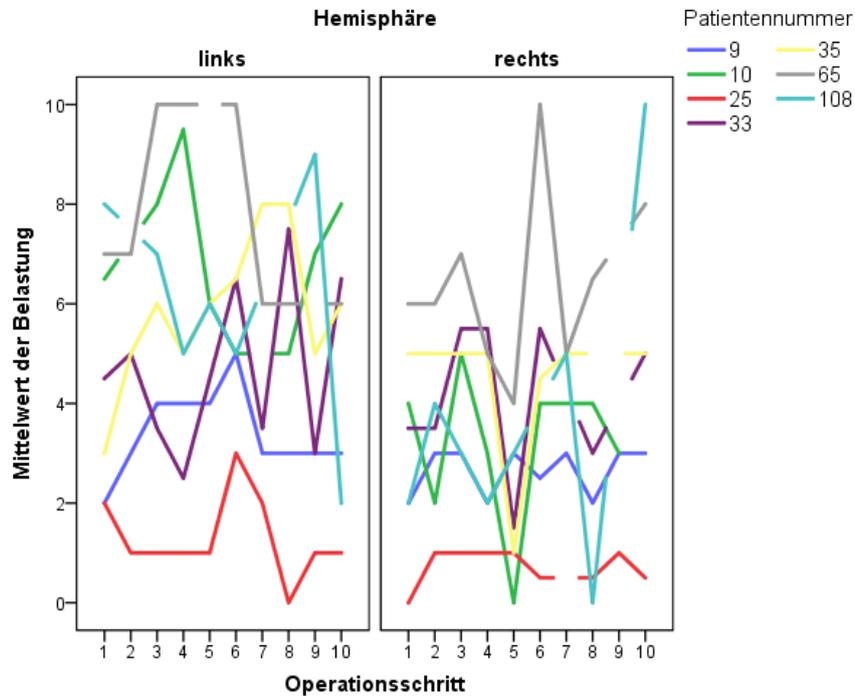


**Abbildung 21: 95%-Konfidenzintervalle der Mittelwerte der Belastung bei Patienten mit ET:** Dargestellt sind die durchschnittliche Belastung der einzelnen Operationsschritte und die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle der Patienten mit ET (n=12). Getrennt dargestellt sind die zuerst operierte linke und die anschließend operierte rechte Hemisphäre. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten mit ET sind die Konfidenzintervalle sehr groß. Erkennbar ist dennoch die besonders starke Belastung zum Zeitpunkt der Test-Stimulation (Operationsschritt 7). Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1.



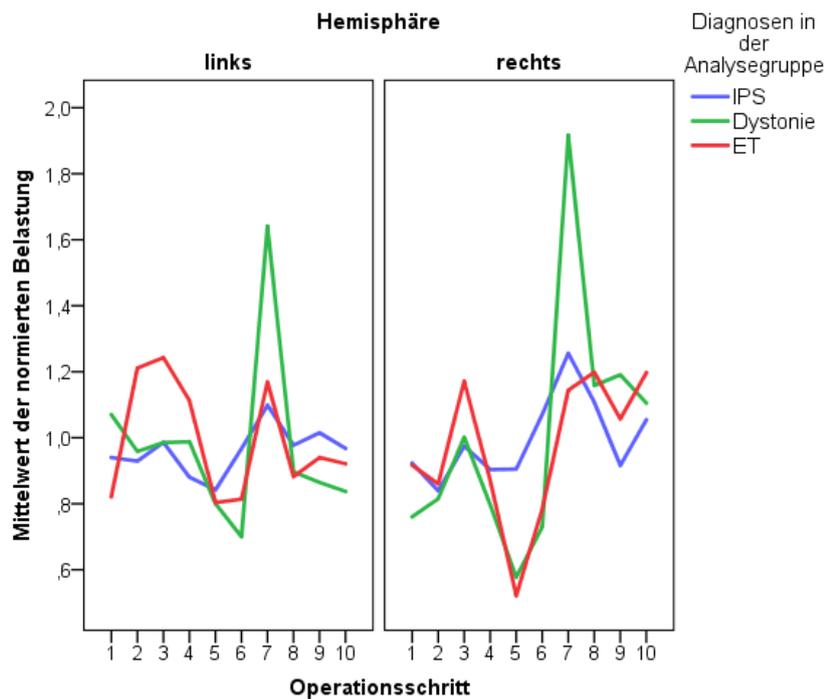
**Abbildung 22: 95%-Konfidenzintervalle der Mittelwerte der Belastung bei Patienten mit Dystonie:** Dargestellt sind die durchschnittliche Belastung der einzelnen Operationsschritte und die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle der Patienten mit Dystonie (n=11). Getrennt dargestellt sind die zuerst operierte linke und die anschließend operierte rechte Hemisphäre. Aufgrund der geringen Anzahl Patienten mit einer Dystonie sind die Konfidenzintervalle sehr groß. Erkennbar ist dennoch die besonders starke Belastung zum Zeitpunkt der Test-Stimulation (Operationsschritt 7). Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1.

## 8.2 Belastungsverlauf bei Patienten mit einer reduzierten Belastung in der zweiten Hemisphäre



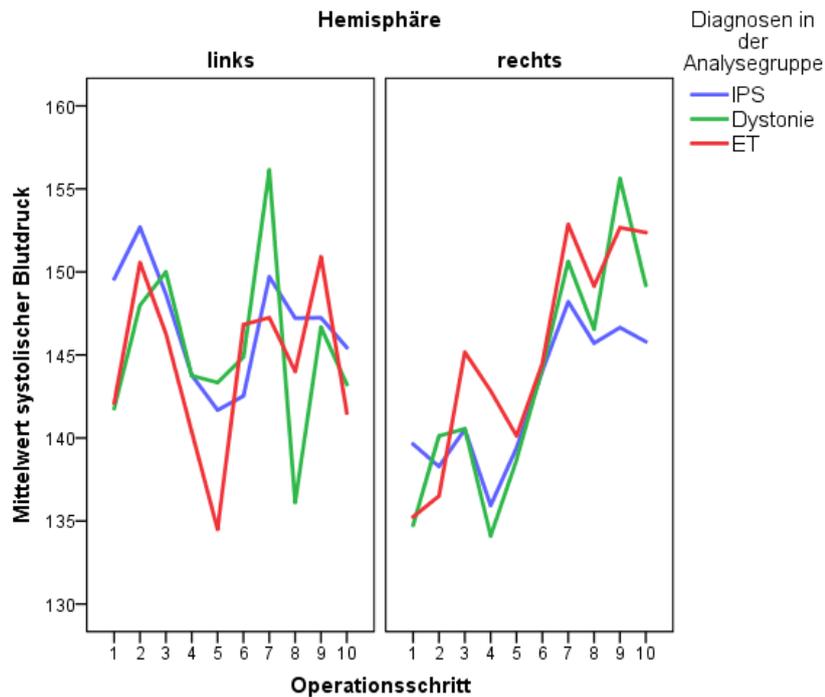
**Abbildung 23: Belastungsverläufe bei Patienten mit einer reduzierten Belastung bei der als zweites operierten rechten Hemisphäre (n=7):** Dargestellt sind die Belastungsverläufe bei Patienten mit IPS (n=6) und Patienten mit einer Dystonie (n=1; Patientennummer=9) in Abhängigkeit vom Operationsschritt. Getrennt dargestellt sind die zuerst operierte linke und die anschließend operierte rechte Hemisphäre. Man beachte, dass der hier dargestellte Teil der Patienten eine Reduktion der Belastung bei der Operation der zweiten Hemisphäre berichtete. Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1. Auf eine Darstellung der Konfidenzintervalle wurde aus Übersichtlichkeitsgründen verzichtet.

### 8.3 Normierte Belastung bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie



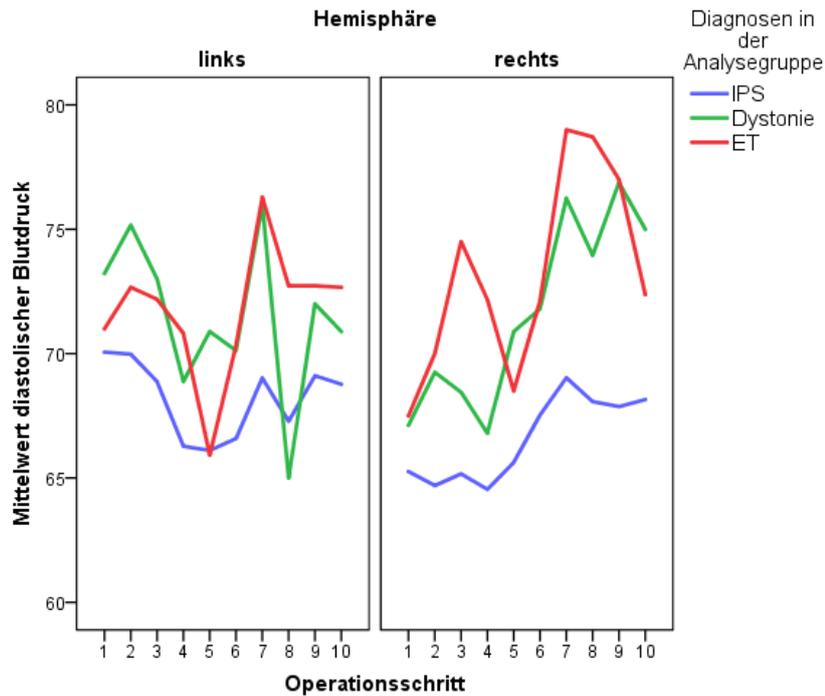
**Abbildung 24: Mittelwerte der normierten Belastung bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie:** Dargestellt sind die Mittelwerte der normierten intraoperativen Belastung bei Patienten mit IPS (n=67), ET (n=12) und Dystonie (n=11) in Abhängigkeit vom Operationsschritt. Getrennt dargestellt sind die zuerst operierte linke und die anschließend operierte rechte Hemisphäre. Die normierte Belastung wurde definiert als der Quotient der Belastung eines einzelnen Operationsschrittes und der Durchschnittsbelastung der Gesamtoperation eines Patienten. Man beachte die Belastungsspitzen zum Zeitpunkt der Trepanation (Operationsschritt 3) und der Test-Stimulation (Operationsschritt 7). Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1. Auf eine Darstellung der Konfidenzintervalle wurde aus Übersichtlichkeitsgründen verzichtet.

## 8.4 Verlauf der Vitalparameter bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie



**Abbildung 25: Mittelwerte des systolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie:**

Dargestellt sind die Mittelwerte des systolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS (n=67), ET (n=12) und Dystonie (n=11) in Abhängigkeit vom Operationsschritt. Getrennt dargestellt sind die zuerst operierte linke und die anschließend operierte rechte Hemispäre. Man beachte einerseits die höheren systolischen Blutdruckwerte der Patienten zu Beginn der Operation und andererseits die erhöhten systolischen Blutdruckwerte zum Zeitpunkt der Test-Stimulation (Operationsschritt 7). Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1. Auf eine Darstellung der Konfidenzintervalle wurde aus Übersichtlichkeitsgründen verzichtet.



**Abbildung 26: Mittelwerte des diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie:**

Dargestellt sind die Mittelwerte des diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS (n=67), ET (n=12) und Dystonie (n=11) in Abhängigkeit vom Operationsschritt. Getrennt dargestellt sind die zuerst operierte linke und die anschließend operierte rechte Hemisphäre. Man beachte einerseits die höheren diastolischen Blutdruckwerte der Patienten zu Beginn der Operation und andererseits die erhöhten diastolischen Blutdruckwerte zum Zeitpunkt der Test-Stimulation (Operationsschritt 7). Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1. Auf eine Darstellung der Konfidenzintervalle wurde aus Übersichtlichkeitsgründen verzichtet.

## 8.5 Dauer der Operationsphasen bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie

Tabelle 5: Dauer der Operationsphasen bei der THS zur Behandlung von Bewegungsstörungen.

Operationsschritt	Zeitdauer in Minuten					
	IPS (n=67)		Dystonie (n=11)		ET (n=12)	
	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median
"Kurz vor dem ersten Hautschnitt 1" bis "Kurz vor der Trepanation 1"	15,3	11,5	18,7	15,5	9,0	9,5
"Kurz vor der Trepanation 1" bis „Während der Trepanation 1"	4,9	5,0	5,8	4,5	6,4	6,0
"Während der Trepanation 1" bis "Kurz nach der Trepanation 1"	9,4	9,0	7,6	6,5	8,2	8,0
"Kurz nach der Trepanation 1" bis "Kurz vor der Mikroelektroden-Ableitung 1"	20,2	17,5	14,1	14,5	16,7	15,0
"Kurz vor der Mikroelektroden-Ableitung 1" bis "Während der Mikroelektroden-Ableitung 1"	40,6	39,0	29,4	25,0	42,5	39,5
"Während der Mikroelektroden-Ableitung 1" bis "Während der Test-Stimulation 1"	40,6	41,0	45,3	30,0	40,3	40,0
"Während der Test-Stimulation 1" bis "Nach der Test-Stimulation 1"	24,4	20,0	25,1	26,0	17,0	15,0
"Nach der Test-Stimulation 1" bis "Nach der Testung der permanenten THS-Elektroden 1"	18,6	19,5	24,9	21,5	23,1	20,0
"Nach der Testung der permanenten THS-Elektroden 1" bis "Während der Fixation der Elektroden 1"	9,7	10,0	12,8	10,0	9,6	10,0
"Während der Fixation der Elektroden 1" bis "Kurz vor dem ersten Hautschnitt 2"	17,7	19,0	16,3	16,0	25,4	27,0
"Kurz vor dem ersten Hautschnitt 2" bis "Kurz vor der Trepanation 2"	7,7	5,0	8,4	8,5	6,6	5,0
"Kurz vor der Trepanation 2" bis „Während der Trepanation 2"	4,3	4,0	4,3	4,0	2,8	2,5
"Während der Trepanation 2" bis "Kurz nach der Trepanation 2"	7,1	6,5	7,6	7,0	7,5	6,5
"Kurz nach der Trepanation 2" bis "Kurz vor der Mikroelektroden-Ableitung 2"	24,2	22,0	21,8	20,0	20,0	21,5
"Kurz vor der Mikroelektroden-Ableitung 2" bis "Während der Mikroelektroden-Ableitung 2"	34,7	30,0	33,7	38,0	37,3	37,5
"Während der Mikroelektroden-Ableitung 2" bis "Während der Test-Stimulation 2"	35,5	34,5	35,0	29,5	33,7	26,0

Operationsschritt	Zeitdauer in Minuten					
	IPS (n=67)		Dystonie (n=11)		ET (n=12)	
	Mittelwert		Mittelwert		Mittelwert	
"Während der Test-Stimulation 2" bis "Nach der Test-Stimulation 2"	21,5	20,0	15,1	12,5	17,8	11,5
"Nach der Test-Stimulation 2" bis "Nach der Testung der permanenten THS-Elektroden 2"	19,1	17,0	17,4	13,0	14,0	15,0
"Nach der Testung der permanenten THS-Elektroden 2" bis "Während der Fixation der Elektroden 2"	12,1	12,0	11,8	11,0	10,3	9,0
"Kurz vor dem ersten Hautschnitt 1" bis "Während der Fixation der Elektroden 1"	183,7	172,5	183,7	153,5	172,8	163,0
"Kurz vor dem ersten Hautschnitt 2" bis "Während der Fixation der Elektroden 2"	166,1	151,0	154,9	143,5	150,1	134,5
Dauer der Gesamtoperation	367,5	342,5	354,9	313,0	348,2	324,5

## **8.6 Paarweiser Vergleich der Operationsschritte im gemischten linearen Modell bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie**

Operationsschritt 2 („Kurz vor der Trepanation“) unterschied sich hinsichtlich der Belastung signifikant vom dritten, siebten, achten, neunten und zehnten Schritt.

Operationsschritt 3 („Während der Trepanation“) unterschied sich hinsichtlich der Belastung signifikant vom zweiten, vierten, fünften und siebten Schritt.

Operationsschritt 4 („Kurz nach der Trepanation“) unterschied sich hinsichtlich der Belastung signifikant vom dritten, siebten und achten Schritt.

Operationsschritt 5 („Kurz vor der Mikroelektroden-Ableitung“) unterschied sich hinsichtlich der Belastung signifikant vom dritten, sechsten, siebten, achten, neunten und zehnten Schritt.

Operationsschritt 6 („Während der Mikroelektroden-Ableitung“) unterschied sich hinsichtlich der Belastung signifikant vom fünften und siebten Schritt.

Operationsschritt 7 („Während der Test-Stimulation“) unterschied sich hinsichtlich der Belastung signifikant von allen weiteren Schritten.

Operationsschritt 8 („Nach der Test-Stimulation“) unterschied sich hinsichtlich der Belastung signifikant vom zweiten, vierten, fünften und siebten Schritt.

Operationsschritt 9 („Nach der Testung der permanenten THS-Elektroden“) unterschied sich hinsichtlich der Belastung signifikant vom zweiten, fünften und siebten Schritt.

Operationsschritt 10 („Während der Fixation der Elektroden“) unterschied sich hinsichtlich der Belastung signifikant vom zweiten, fünften und siebten Schritt.

Der Schritt der Test-Stimulation (Operationsschritt 7) wurde von den Patienten am stärksten belastend wahrgenommen und unterschied sich signifikant von allen anderen Schritten.

Da der paarweise Vergleich den Faktor der Remifentanilgabe des vorherigen Operationsschrittes („remi\_lag1“) enthielt, für den es bei Schritt eins keine Werte gab, sind nur die Schritte zwei bis zehn aufgeführt worden.

## 8.7 Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS, ET und Dystonie

Tabelle 6: Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS (n=67)

Hemisphäre 1	Belastung	Remifentanilgabe	Herzfrequenz	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
Schritt 1	4,8	0,073	81,5	149,6	70,1
Schritt 2	4,8	0,083	81,0	152,7	70,0
Schritt 3	5,0	0,078	82,8	148,7	68,9
Schritt 4	4,6	0,074	83,3	143,8	66,3
Schritt 5	4,4	0,063	83,1	141,7	66,1
Schritt 6	5,1	0,055	83,2	142,5	66,6
Schritt 7	5,9	0,059	84,5	149,7	69,0
Schritt 8	5,4	0,060	81,8	147,2	67,3
Schritt 9	5,2	0,066	82,1	147,2	69,1
Schritt 10	5,2	0,070	80,3	145,4	68,8
<b>Mittelwert Schritte 1-10</b>	<b>5,0</b>	<b>0,068</b>	<b>82,4</b>	<b>146,9</b>	<b>68,2</b>
Hemisphäre 2	Belastung	Remifentanilgabe	Herzfrequenz	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
Schritt 1	4,9	0,079	81,1	139,6	65,3
Schritt 2	4,7	0,086	80,4	138,3	64,7
Schritt 3	5,3	0,080	81,3	140,5	65,2
Schritt 4	4,9	0,081	81,8	135,9	64,5
Schritt 5	5,0	0,065	83,8	139,4	65,6
Schritt 6	6,1	0,057	81,6	144,0	67,5
Schritt 7	6,9	0,063	88,9	148,2	69,0
Schritt 8	6,1	0,059	79,5	145,7	68,1
Schritt 9	4,6	0,052	78,6	146,7	67,9
Schritt 10	5,7	0,074	79,7	145,8	68,2
<b>Mittelwert Schritte 1-10</b>	<b>5,4</b>	<b>0,070</b>	<b>81,7</b>	<b>142,4</b>	<b>66,6</b>
<b>Mittelwert Gesamtoperation</b>	<b>5,2</b>	<b>0,069</b>	<b>82,0</b>	<b>144,6</b>	<b>67,4</b>

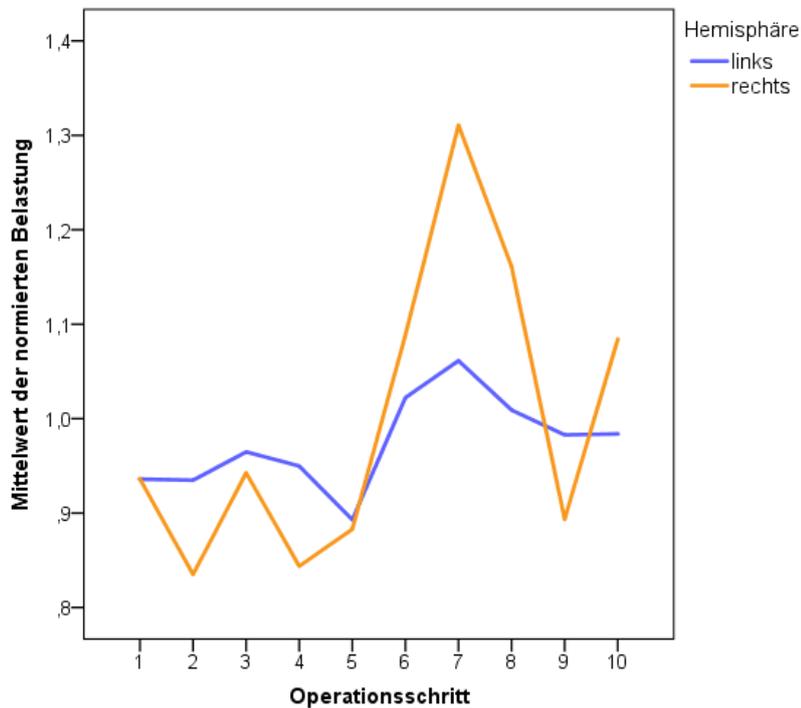
Tabelle 7: Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit ET (n=12)

Hemisphäre 1	Belastung	Remifentanil-gabe	Herzfrequenz	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
Schritt 1	3,3	0,060	74,7	142,1	71,0
Schritt 2	4,3	0,073	79,6	150,6	72,7
Schritt 3	3,8	0,075	75,3	146,3	72,2
Schritt 4	3,8	0,070	76,0	140,4	70,8
Schritt 5	3,1	0,063	73,8	134,5	65,9
Schritt 6	3,5	0,050	75,9	146,8	70,3
Schritt 7	4,5	0,048	81,0	147,3	76,3
Schritt 8	3,6	0,043	75,1	144,0	72,7
Schritt 9	3,7	0,041	77,1	150,9	72,7
Schritt 10	3,3	0,059	76,7	141,5	72,7
<b>Mittelwert Schritte 1-10</b>	<b>3,7</b>	<b>0,058</b>	<b>76,5</b>	<b>144,4</b>	<b>71,7</b>
Hemisphäre 2	Belastung	Remifentanil-gabe	Herzfrequenz	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
Schritt 1	3,8	0,070	78,5	135,3	67,5
Schritt 2	3,4	0,069	77,4	136,5	70,0
Schritt 3	5,1	0,070	72,7	145,2	74,5
Schritt 4	4,0	0,070	76,2	142,8	72,2
Schritt 5	2,4	0,064	77,0	140,1	68,5
Schritt 6	3,6	0,057	78,5	144,5	72,1
Schritt 7	4,7	0,054	82,7	152,9	79,0
Schritt 8	5,4	0,051	76,6	149,1	78,7
Schritt 9	4,6	0,054	76,3	152,7	77,0
Schritt 10	5,0	0,062	83,9	152,4	72,4
<b>Mittelwert Schritte 1-10</b>	<b>4,2</b>	<b>0,062</b>	<b>78,0</b>	<b>145,1</b>	<b>73,2</b>
<b>Mittelwert Gesamt-operation</b>	<b>3,9</b>	<b>0,060</b>	<b>77,2</b>	<b>144,8</b>	<b>72,5</b>

Tabelle 8: Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit Dystonie (n=11)

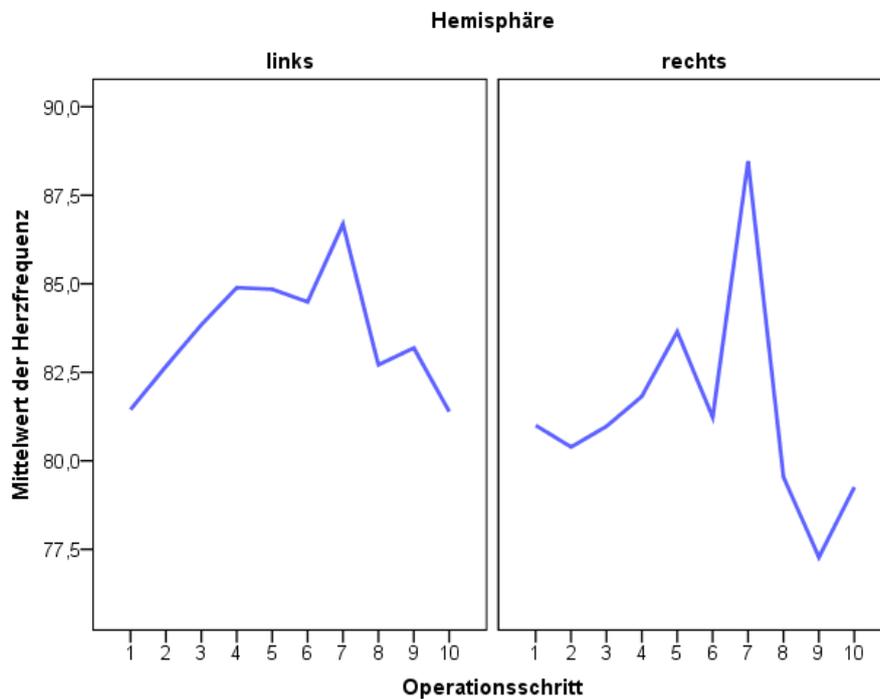
Hemisphäre 1	Belastung	Remifentanil-gabe	Herzfrequenz	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
Schritt 1	4,4	0,100	62,2	141,8	73,2
Schritt 2	4,3	0,125	73,3	148,0	75,2
Schritt 3	4,4	0,097	64,7	150,0	73,0
Schritt 4	4,1	0,084	65,0	143,8	68,9
Schritt 5	3,9	0,089	69,6	143,3	70,9
Schritt 6	3,3	0,076	67,6	144,9	70,1
Schritt 7	5,1	0,070	68,4	156,1	76,0
Schritt 8	4,5	0,080	67,1	136,1	65,0
Schritt 9	4,3	0,075	73,1	146,7	72,0
Schritt 10	4,3	0,084	71,8	143,2	70,9
<b>Mittelwert Schritte 1-10</b>	<b>4,3</b>	<b>0,088</b>	<b>68,3</b>	<b>145,4</b>	<b>71,5</b>
Hemisphäre 2	Belastung	Remifentanil-gabe	Herzfrequenz	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
Schritt 1	3,7	0,088	70,50	134,7	67,13
Schritt 2	3,9	0,091	71,50	140,1	69,25
Schritt 3	4,6	0,089	69,89	140,5	68,44
Schritt 4	3,6	0,075	70,80	134,1	66,80
Schritt 5	2,3	0,056	75,11	138,6	70,89
Schritt 6	3,1	0,051	72,40	144,2	71,80
Schritt 7	6,0	0,051	75,13	150,6	76,25
Schritt 8	4,4	0,051	69,85	146,5	73,95
Schritt 9	3,9	0,045	72,13	155,6	76,88
Schritt 10	4,6	0,053	75,50	149,2	75,00
<b>Mittelwert Schritte 1-10</b>	<b>4,0</b>	<b>0,065</b>	<b>72,3</b>	<b>143,4</b>	<b>71,6</b>
<b>Mittelwert Gesamt-operation</b>	<b>4,1</b>	<b>0,076</b>	<b>70,3</b>	<b>144,4</b>	<b>71,6</b>

## 8.8 Normierte Belastung bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären



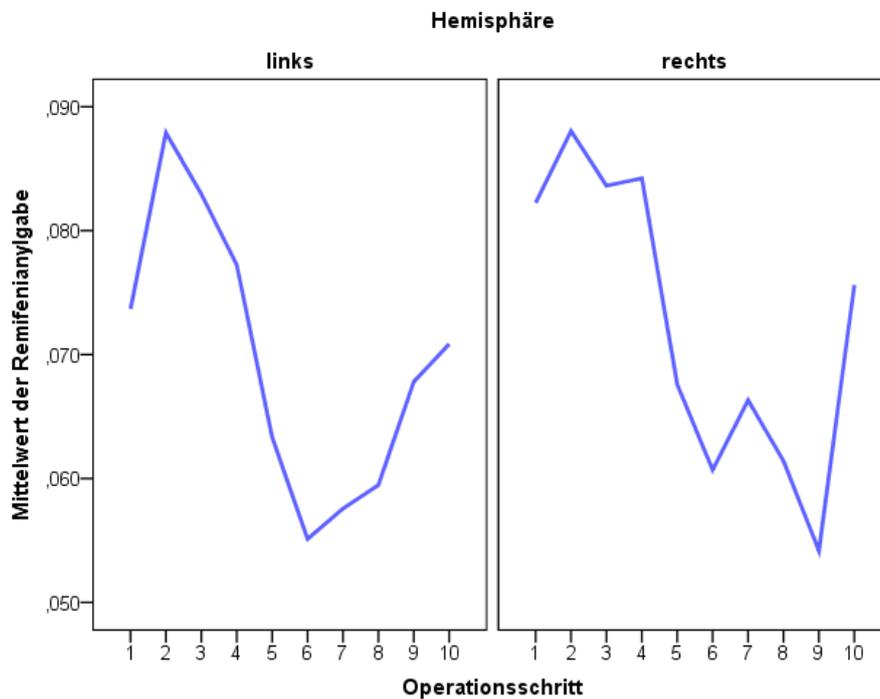
**Abbildung 27: Mittelwerte der normierten Belastung bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären:** Dargestellt sind die Mittelwerte der normierten intraoperativen Belastung der Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von Hemisphäre und Operationsschritt (n=41). Die normierte Belastung wurde definiert als der Quotient der Belastung eines einzelnen Operationsschrittes und der Durchschnittsbelastung der Gesamtoperation eines Patienten. Man beachte besonders die erhöhte normierte Belastung zum Zeitpunkt der Test-Stimulation (Operationsschritt 7) bei der als zweites operierten rechten Hemisphäre. Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1. Auf eine Darstellung der Konfidenzintervalle wurde aus Übersichtlichkeitsgründen verzichtet.

## 8.9 Verlauf der Vitalparameter bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären



**Abbildung 28: Mittelwerte der Herzfrequenzen bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären:** Dargestellt sind die durchschnittlichen Herzfrequenzen bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Operationsschritt (n=41). Getrennt dargestellt sind die zuerst operierte linke und die anschließend operierte rechte Hemisphäre. Man beachte die höheren Herzfrequenzen der Patienten zum Zeitpunkt der Test-Stimulation (Operationsschritt 7). Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1. Auf eine Darstellung der Konfidenzintervalle wurde an dieser Stelle verzichtet.

## 8.10 Verlauf der Remifentanilgabe bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären



**Abbildung 29: Mittelwerte der Remifentanilgabe bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären:** Dargestellt ist die mittlere Remifentanilgabe bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Operationsschritt (n=41). Getrennt dargestellt sind die zuerst operierte linke und die anschließend operierte rechte Hemisphäre. Man beachte einerseits die hohen Flussraten von Remifentanil zu Beginn jeder Hemisphäre und andererseits den starken Abfall des vom Anästhesisten gegebenen Remifentanils zum Zeitpunkt der Test-Stimulation (Operationsschritt 7) und kurz davor. Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1. Auf eine Darstellung der Konfidenzintervalle wurde an dieser Stelle verzichtet.

### **8.11 Paarweiser Vergleich der Operationsschritte im gemischten linearen Modell bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären**

Operationsschritt 2 („Kurz vor der Trepanation“) unterschied sich hinsichtlich der Belastung signifikant vom dritten, sechsten, siebten und achten Schritt.

Operationsschritt 3 („Während der Trepanation“) unterschied sich hinsichtlich der Belastung signifikant vom zweiten, vierten, siebten und achten Schritt.

Operationsschritt 4 („Kurz nach der Trepanation“) unterschied sich hinsichtlich der Belastung signifikant vom dritten, sechsten, siebten und achten Schritt.

Operationsschritt 5 („Kurz vor der Mikroelektroden-Ableitung“) unterschied sich hinsichtlich der Belastung signifikant vom sechsten, siebten und achten Schritt.

Operationsschritt 6 („Während der Mikroelektroden-Ableitung“) unterschied sich hinsichtlich der Belastung signifikant vom zweiten, vierten und fünften Schritt.

Operationsschritt 7 („Während der Test-Stimulation“) unterschied sich hinsichtlich der Belastung signifikant vom zweiten, dritten, vierten, fünften und neunten Schritt.

Operationsschritt 8 („Nach der Test-Stimulation“) unterschied sich hinsichtlich der Belastung signifikant vom zweiten, dritten, vierten, fünften und neunten Schritt.

Operationsschritt 9 („Nach der Testung der permanenten THS-Elektroden“) unterschied sich hinsichtlich der Belastung signifikant vom siebten und achten Schritt.

Operationsschritt 10 („Während der Fixation der Elektroden“) unterschied sich hinsichtlich der Belastung von keinem Schritt signifikant.

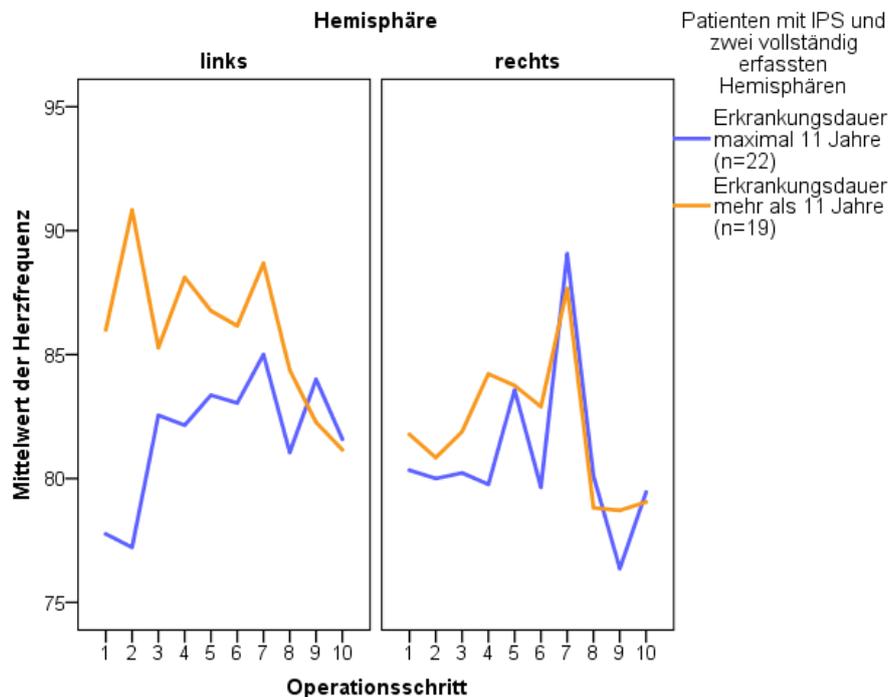
Da der paarweise Vergleich den Faktor der Remifentanilgabe des vorherigen Operationsschrittes („remi\_lag1“) enthielt, für den es bei Schritt eins keine Werte gab, sind nur die Schritte zwei bis zehn aufgeführt worden.

### 8.12 Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären

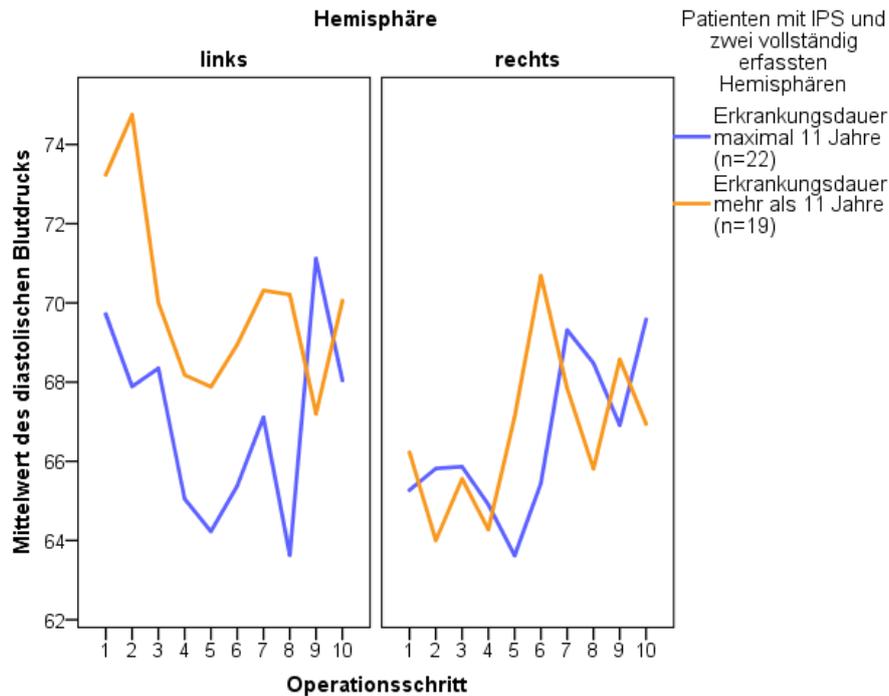
Tabelle 9: Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären (n=41)

Hemisphäre 1	Belastung	Remifentanilgabe	Herzfrequenz	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
Schritt 1	5,1	0,074	81,4	150,2	71,3
Schritt 2	4,9	0,088	82,7	154,3	70,6
Schritt 3	5,1	0,083	83,8	150,6	69,1
Schritt 4	5,0	0,077	84,9	144,6	66,5
Schritt 5	4,8	0,063	84,8	141,7	65,8
Schritt 6	5,4	0,055	84,5	142,7	67,1
Schritt 7	6,0	0,058	86,7	149,8	68,6
Schritt 8	5,7	0,059	82,7	145,9	66,9
Schritt 9	5,3	0,068	83,2	144,9	69,3
Schritt 10	5,4	0,071	81,4	144,7	69,0
<b>Mittelwert Schritte 1-10</b>	<b>5,3</b>	<b>0,070</b>	<b>83,6</b>	<b>146,9</b>	<b>68,4</b>
Hemisphäre 2	Belastung	Remifentanilgabe	Herzfrequenz	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
Schritt 1	5,0	0,082	81,0	140,0	65,7
Schritt 2	4,5	0,088	80,4	138,0	65,0
Schritt 3	5,0	0,084	81,0	140,8	65,7
Schritt 4	4,5	0,084	81,8	135,7	64,6
Schritt 5	4,9	0,068	83,6	138,5	65,1
Schritt 6	6,2	0,061	81,2	144,0	68,0
Schritt 7	7,1	0,066	88,5	146,6	68,7
Schritt 8	6,3	0,061	79,5	143,8	67,3
Schritt 9	4,6	0,054	77,3	146,9	67,6
Schritt 10	5,7	0,076	79,3	145,8	68,3
<b>Mittelwert Schritte 1-10</b>	<b>5,4</b>	<b>0,072</b>	<b>81,4</b>	<b>142,0</b>	<b>66,6</b>
<b>Mittelwert Gesamtoperation</b>	<b>5,3</b>	<b>0,071</b>	<b>82,5</b>	<b>144,5</b>	<b>67,5</b>

### 8.13 Verlauf der Vitalparameter bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer



**Abbildung 30: Mittelwerte der Herzfrequenzen bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer:** Dargestellt sind die durchschnittlichen Herzfrequenzen bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Operationsschritt (n=41). Getrennt dargestellt sind einerseits diejenigen Patienten mit einer Erkrankungsdauer von maximal elf Jahren und mehr als elf Jahren sowie andererseits die zuerst operierte linke und die anschließend operierte rechte Hemisphäre. Man beachte einerseits die höheren Herzfrequenzen der Patienten zu Beginn der Operation und zum Zeitpunkt der Test-Stimulation (Operationsschritt 7) und andererseits die höheren Herzfrequenzen bei den Patienten mit einer längeren Erkrankungsdauer. Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1. Auf eine Darstellung der Konfidenzintervalle wurde aus Übersichtlichkeitsgründen verzichtet.



**Abbildung 31: Mittelwerte des diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer:** Dargestellt sind die durchschnittlichen diastolischen Blutdruckwerte bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Operationsschritt (n=41). Getrennt dargestellt sind einerseits diejenigen Patienten mit einer Erkrankungsdauer von maximal elf Jahren und mehr als elf Jahren sowie andererseits die zuerst operierte linke und die anschließend operierte rechte Hemisphäre. Man beachte einerseits die höheren diastolischen Blutdruckwerte der Patienten zu Beginn der Operation und andererseits die Unterschiede beim diastolischen Blutdruck in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer in der ersten Hemisphäre. Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1. Auf eine Darstellung der Konfidenzintervalle wurde aus Übersichtlichkeitsgründen verzichtet.

**8.14 Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer**

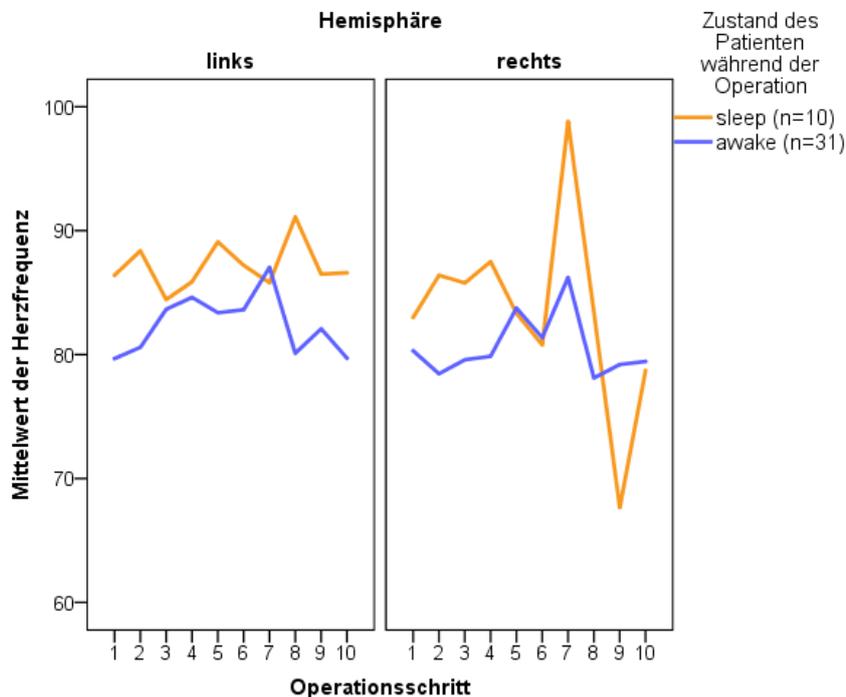
Tabelle 10: Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären mit einer Erkrankungsdauer von maximal elf Jahren (n=22)

Hemisphäre 1	Belastung	Remifentanilgabe	Herzfrequenz	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
Schritt 1	4,8	0,073	77,8	148,5	69,7
Schritt 2	4,4	0,096	77,2	148,7	67,9
Schritt 3	5,0	0,085	82,6	146,9	68,4
Schritt 4	4,7	0,076	82,2	140,0	65,1
Schritt 5	4,5	0,062	83,4	136,6	64,2
Schritt 6	4,8	0,061	83,0	134,9	65,4
Schritt 7	4,8	0,062	85,0	144,6	67,1
Schritt 8	5,4	0,065	81,1	135,6	63,6
Schritt 9	5,1	0,064	84,0	135,4	71,1
Schritt 10	5,0	0,071	81,6	138,9	68,0
<b>Mittelwert Schritte 1-10</b>	<b>4,8</b>	<b>0,071</b>	<b>81,8</b>	<b>141,0</b>	<b>67,1</b>
Hemisphäre 2	Belastung	Remifentanilgabe	Herzfrequenz	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
Schritt 1	4,3	0,073	80,3	138,0	65,3
Schritt 2	3,8	0,078	80,0	136,7	65,8
Schritt 3	4,3	0,084	80,2	140,2	65,9
Schritt 4	4,1	0,081	79,8	135,5	64,9
Schritt 5	4,1	0,068	83,6	135,4	63,6
Schritt 6	5,4	0,068	79,7	138,9	65,5
Schritt 7	6,8	0,072	89,1	143,3	69,3
Schritt 8	5,9	0,066	80,1	141,8	68,5
Schritt 9	4,5	0,054	76,4	138,7	66,9
Schritt 10	5,7	0,076	79,5	145,6	69,6
<b>Mittelwert Schritte 1-10</b>	<b>4,9</b>	<b>0,072</b>	<b>80,9</b>	<b>139,4</b>	<b>66,5</b>
<b>Mittelwert Gesamtoperation</b>	<b>4,9</b>	<b>0,072</b>	<b>81,3</b>	<b>140,2</b>	<b>66,8</b>

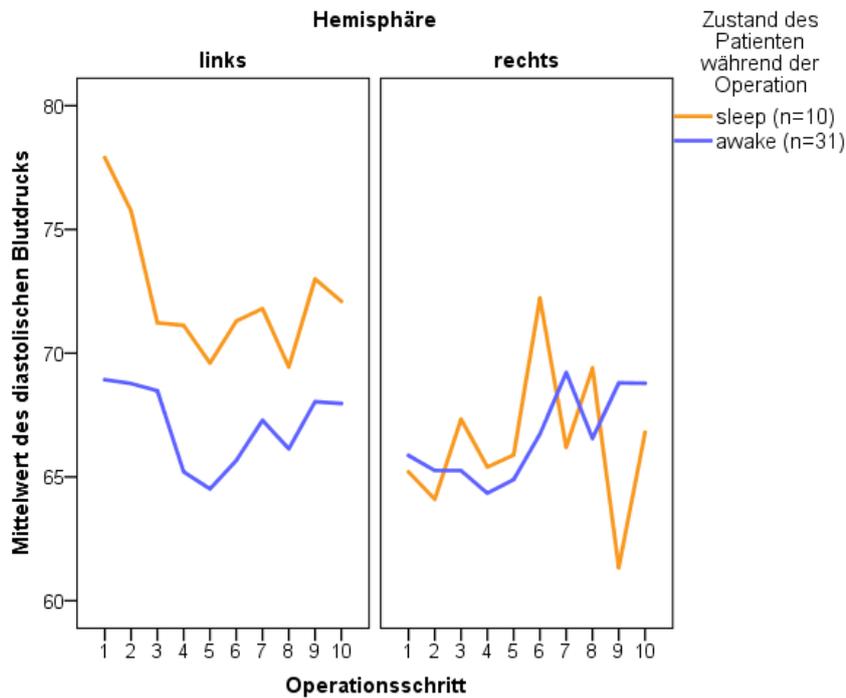
Tabelle 11: Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären mit einer Erkrankungsdauer von mehr als elf Jahren (n=19)

Hemisphäre 1	Belastung	Remifentanilgabe	Herzfrequenz	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
Schritt 1	5,5	0,074	86,0	152,2	73,2
Schritt 2	5,6	0,077	90,8	162,7	74,8
Schritt 3	5,2	0,081	85,3	154,8	70,0
Schritt 4	5,5	0,078	88,1	149,9	68,2
Schritt 5	5,1	0,066	86,8	148,3	67,9
Schritt 6	6,2	0,048	86,2	151,7	68,9
Schritt 7	7,4	0,053	88,7	155,7	70,3
Schritt 8	6,0	0,054	84,4	156,3	70,2
Schritt 9	5,5	0,072	82,3	155,6	67,2
Schritt 10	5,8	0,070	81,2	151,5	70,1
<b>Mittelwert Schritte 1-10</b>	<b>5,8</b>	<b>0,067</b>	<b>86,0</b>	<b>153,9</b>	<b>70,1</b>
Hemisphäre 2	Belastung	Remifentanilgabe	Herzfrequenz	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
Schritt 1	5,8	0,094	81,8	142,5	66,2
Schritt 2	5,4	0,099	80,8	139,6	64,0
Schritt 3	5,9	0,083	81,9	141,6	65,6
Schritt 4	5,0	0,088	84,2	136,0	64,3
Schritt 5	5,9	0,068	83,8	142,5	67,1
Schritt 6	7,2	0,053	82,9	149,4	70,7
Schritt 7	7,5	0,059	87,7	150,9	67,8
Schritt 8	7,0	0,055	78,8	146,4	65,8
Schritt 9	4,7	0,055	78,7	159,7	68,6
Schritt 10	5,7	0,076	79,1	146,0	66,9
<b>Mittelwert Schritte 1-10</b>	<b>6,0</b>	<b>0,073</b>	<b>82,0</b>	<b>145,5</b>	<b>66,7</b>
<b>Mittelwert Gesamtoperation</b>	<b>5,9</b>	<b>0,070</b>	<b>84,0</b>	<b>149,7</b>	<b>68,4</b>

### 8.15 Verlauf der Vitalparameter bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten



**Abbildung 32: Mittelwerte der Herzfrequenzen bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten:** Dargestellt sind die durchschnittlichen Herzfrequenzen bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Operationsschritt (n=41). Getrennt dargestellt sind einerseits diejenigen Patienten mit geringerer und stärkerer Sedierung sowie andererseits die zuerst operierte linke und die anschließend operierte rechte Hemisphäre. Man beachte einerseits die höheren Herzfrequenzen der Patienten mit stärkerer Sedierung während bestimmter Phasen der Operation und andererseits die stärkere Schwankungsbreite der Herzfrequenzen bei den Patienten mit einer stärkeren Sedierung. Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1. Auf eine Darstellung der Konfidenzintervalle wurde aus Übersichtlichkeitsgründen verzichtet.



**Abbildung 33: Mittelwerte des diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten:** Dargestellt sind die durchschnittlichen diastolischen Blutdruckwerte bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Operationsschritt (n=41). Getrennt dargestellt sind einerseits diejenigen Patienten mit geringerer und stärkerer Sedierung sowie andererseits die zuerst operierte linke und die anschließend operierte rechte Hemisphäre. Man beachte die vor allem in der ersten Hemisphäre höheren diastolischen Blutdruckwerte der Patienten mit einer stärkeren Sedierung. Für die Abkürzungen der Operationsschritte vergleiche Tabelle 1. Auf eine Darstellung der Konfidenzintervalle wurde aus Übersichtlichkeitsgründen verzichtet.

**8.16 Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten**

Tabelle 12: Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären bei Patienten der Subgruppe „awake“ (n=31)

Hemisphäre 1	Belastung	Remifentanilgabe	Herzfrequenz	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
Schritt 1	4,9	0,072	79,7	145,2	68,9
Schritt 2	5,0	0,081	80,6	149,4	68,8
Schritt 3	5,0	0,076	83,7	146,2	68,5
Schritt 4	5,1	0,073	84,6	139,4	65,2
Schritt 5	4,7	0,066	83,4	136,7	64,5
Schritt 6	5,4	0,060	83,6	136,9	65,7
Schritt 7	5,8	0,062	87,0	144,8	67,3
Schritt 8	5,5	0,061	80,1	141,5	66,1
Schritt 9	5,0	0,063	82,1	140,0	68,0
Schritt 10	5,1	0,069	79,7	142,3	68,0
<b>Mittelwert Schritte 1-10</b>	<b>5,2</b>	<b>0,068</b>	<b>82,4</b>	<b>142,3</b>	<b>67,1</b>
Hemisphäre 2	Belastung	Remifentanilgabe	Herzfrequenz	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
Schritt 1	4,8	0,076	80,3	139,0	65,9
Schritt 2	4,5	0,080	78,5	137,1	65,3
Schritt 3	5,1	0,081	79,6	138,9	65,3
Schritt 4	4,6	0,082	79,9	133,5	64,3
Schritt 5	4,7	0,072	83,8	137,5	64,9
Schritt 6	6,0	0,062	81,4	144,1	66,7
Schritt 7	6,9	0,071	86,2	146,7	69,2
Schritt 8	6,0	0,071	78,1	141,4	66,6
Schritt 9	4,4	0,060	79,2	148,6	68,8
Schritt 10	5,7	0,081	79,4	146,5	68,8
<b>Mittelwert Schritte 1-10</b>	<b>5,3</b>	<b>0,074</b>	<b>80,6</b>	<b>141,3</b>	<b>66,6</b>
<b>Mittelwert Gesamtoperation</b>	<b>5,2</b>	<b>0,071</b>	<b>81,5</b>	<b>141,8</b>	<b>66,8</b>

Tabelle 13: Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären bei Patienten der Subgruppe „sleep“ (n=10)

Hemisphäre 1	Belastung	Remifentanilgabe	Herzfrequenz	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
Schritt 1	6,1	0,079	86,4	164,1	77,9
Schritt 2	3,5	0,107	88,4	167,8	75,8
Schritt 3	8,0	0,104	84,4	164,8	71,2
Schritt 4	4,0	0,089	85,9	163,1	71,1
Schritt 5	5,0	0,055	89,1	156,1	69,6
Schritt 6	5,8	0,042	87,2	160,7	71,3
Schritt 7	6,5	0,046	85,8	161,7	71,8
Schritt 8	6,3	0,054	91,1	160,2	69,4
Schritt 9	6,4	0,083	86,5	159,5	73,0
Schritt 10	6,8	0,077	86,6	152,2	72,1
<b>Mittelwert Schritte 1-10</b>	<b>5,8</b>	<b>0,073</b>	<b>87,1</b>	<b>161,0</b>	<b>72,3</b>
Hemisphäre 2	Belastung	Remifentanilgabe	Herzfrequenz	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
Schritt 1	6,5	0,103	83,0	143,1	65,2
Schritt 2	5,0	0,112	86,4	140,9	64,1
Schritt 3	1,0	0,092	85,8	147,3	67,3
Schritt 4	3,0	0,090	87,5	142,1	65,4
Schritt 5	6,2	0,054	83,3	141,6	65,9
Schritt 6	7,3	0,056	80,8	143,8	72,2
Schritt 7	9,5	0,046	98,8	146,0	66,2
Schritt 8	8,0	0,034	83,4	150,2	69,4
Schritt 9	5,5	0,025	67,7	138,3	61,3
Schritt 10	5,5	0,060	78,7	143,8	66,8
<b>Mittelwert Schritte 1-10</b>	<b>5,8</b>	<b>0,067</b>	<b>83,5</b>	<b>143,7</b>	<b>66,4</b>
<b>Mittelwert Gesamtoperation</b>	<b>5,8</b>	<b>0,070</b>	<b>85,3</b>	<b>152,4</b>	<b>69,4</b>

**8.17 Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei weiblichen Patienten mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Herkunft**

Tabelle 14: Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patientinnen mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Herkunft, Subgruppe „Oehlwein“ (n=10)

Hemisphäre 1	Belastung	Remifentanilgabe	Herzfrequenz	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
Schritt 1	4,7	0,063	80,0	146,1	72,6
Schritt 2	4,8	0,086	76,8	148,5	68,7
Schritt 3	4,9	0,073	82,9	143,2	66,6
Schritt 4	4,9	0,068	84,1	136,0	63,6
Schritt 5	4,1	0,056	81,1	138,2	66,2
Schritt 6	3,9	0,057	83,4	132,9	63,4
Schritt 7	5,3	0,049	88,7	136,5	66,8
Schritt 8	5,5	0,052	86,7	138,4	66,3
Schritt 9	5,3	0,056	82,8	136,5	69,5
Schritt 10	4,7	0,060	80,2	135,1	66,1
<b>Mittelwert Schritte 1-10</b>	<b>4,8</b>	<b>0,062</b>	<b>82,7</b>	<b>139,1</b>	<b>67,0</b>
Hemisphäre 2	Belastung	Remifentanilgabe	Herzfrequenz	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
Schritt 1	4,6	0,068	82,9	131,2	63,2
Schritt 2	4,3	0,071	79,8	130,8	63,4
Schritt 3	5,5	0,073	81,9	131,0	62,0
Schritt 4	4,1	0,068	82,3	126,9	63,6
Schritt 5	4,1	0,056	83,1	139,2	67,1
Schritt 6	4,7	0,054	82,9	142,0	68,7
Schritt 7	6,4	0,068	91,0	144,2	68,7
Schritt 8	7,0	0,065	76,7	144,1	67,1
Schritt 9	3,8	0,069	88,8	152,2	65,2
Schritt 10	6,6	0,068	79,0	146,4	66,7
<b>Mittelwert Schritte 1-10</b>	<b>5,1</b>	<b>0,066</b>	<b>82,8</b>	<b>138,8</b>	<b>65,6</b>
<b>Mittelwert Gesamtoperation</b>	<b>4,9</b>	<b>0,064</b>	<b>82,8</b>	<b>139,0</b>	<b>66,3</b>

Tabelle 15: Mittelwerte der Belastung, der Remifentanilgabe, der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Patientinnen mit IPS und zwei vollständig erfassten Hemisphären in Abhängigkeit von der Herkunft, Subgruppe „Nicht-Oehlwein“ (n=10)

Hemisphäre 1	Belastung	Remifentanilgabe	Herzfrequenz	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
Schritt 1	6,3	0,087	86,4	146,8	67,5
Schritt 2	4,8	0,086	92,8	149,1	66,6
Schritt 3	4,8	0,098	89,9	152,3	67,6
Schritt 4	5,0	0,093	91,7	138,4	60,6
Schritt 5	5,1	0,078	92,4	136,3	62,7
Schritt 6	6,6	0,069	89,0	139,3	63,6
Schritt 7	6,9	0,052	90,8	162,9	71,2
Schritt 8	6,0	0,060	86,1	157,4	68,9
Schritt 9	6,3	0,081	88,1	155,3	72,0
Schritt 10	4,9	0,087	86,7	153,6	72,8
<b>Mittelwert Schritte 1-10</b>	<b>5,7</b>	<b>0,079</b>	<b>89,4</b>	<b>149,1</b>	<b>67,4</b>
Hemisphäre 2	Belastung	Remifentanilgabe	Herzfrequenz	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck
Schritt 1	4,3	0,091	85,0	145,1	65,4
Schritt 2	4,0	0,092	85,1	145,4	67,1
Schritt 3	4,3	0,075	84,8	150,8	69,7
Schritt 4	4,0	0,091	89,0	139,8	64,6
Schritt 5	5,6	0,064	86,7	149,9	68,9
Schritt 6	6,9	0,058	85,3	149,4	68,4
Schritt 7	7,7	0,070	90,2	164,0	73,2
Schritt 8	5,7	0,060	80,1	146,5	65,0
Schritt 9	3,9	0,048	65,7	152,2	66,8
Schritt 10	6,4	0,061	80,7	144,6	66,5
<b>Mittelwert Schritte 1-10</b>	<b>5,3</b>	<b>0,071</b>	<b>83,3</b>	<b>148,8</b>	<b>67,6</b>
<b>Mittelwert Gesamtoperation</b>	<b>5,5</b>	<b>0,075</b>	<b>86,3</b>	<b>148,9</b>	<b>67,5</b>

## 9 Literaturverzeichnis

Abbruzzese G (2008) Optimising levodopa therapy. *Neurological Sciences*. 29(S5):377–379.

Agid Y (1991) Parkinson's disease: pathophysiology. *Lancet* (London, England). 337(8753):1321–1324.

Ahlskog JE, Muenter MD (2001) Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 16(3):448–458.

Baizabal-Carvallo JF, Kagnoff MN, Jimenez-Shahed J, Fekete R, Jankovic J (2014) The safety and efficacy of thalamic deep brain stimulation in essential tremor: 10 years and beyond. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 85(5):567–572.

Beez T, Boge K, Wager M, Whittle I, Fontaine D, Spina G, Braun S, Szelényi A, Bello L, Duffau H, Sabel M, European Low Grade Glioma Network (2013) Tolerance of awake surgery for glioma: a prospective European Low Grade Glioma Network multicenter study. *Acta Neurochirurgica*. 155(7):1301–1308.

Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, Payen I, Benazzouz A (1996) Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *Journal of Neurosurgery*. 84(2):203–214.

Benabid AL, Pollak P, Gross C, Hoffmann D, Benazzouz A, Gao DM, Laurent A, Gentil M, Perret J (1994) Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 62(1–4):76–84.

Benabid AL, Pollak P, Hommel M, Gaio JM, de Rougemont J, Perret J (1989) [Treatment of Parkinson tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus]. *Revue Neurologique*. 145(4):320–323.

Blasberg F, Wojtecki L, Elben S, Slotty PJ, Vesper J, Schnitzler A, Groiss SJ (2018) Comparison of Awake vs. Asleep Surgery for Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*.

Blomstedt P, Sandvik U, Tisch S (2010) Deep brain stimulation in the posterior subthalamic area in the treatment of essential tremor: DBS in the PSA in the Treatment of ET. *Movement Disorders*. 25(10):1350–1356.

Blume J, Schlaier J, Rothenfuß E, Anthofer J, Zeman F, Brawanski A, Bogdahn U, Lange M (2017) Intraoperative clinical testing overestimates the therapeutic window of the permanent DBS electrode in the subthalamic nucleus. *Acta Neurochirurgica*. 159(9):1721–1726.

Bonnet AM, Loria Y, Saint-Hilaire MH, Lhermitte F, Agid Y (1987) Does long-term aggravation of Parkinson's disease result from nondopaminergic lesions? *Neurology*. 37(9):1539–1542.

Bouwyn, J-P, Derrey S, Lefaucheur R, Fetter D, Rouille A, Le Goff F, Maltête D (2016) Age Limits for Deep Brain Stimulation of Subthalamic Nuclei in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*. 6(2):393–400.

Brandt T, Diener HC, Gerloff C (2012) *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*, 6. Aufl., Kohlhammer Verlag, München, Essen, Hamburg.

Brodsky MA, Anderson S, Murchison C, Seier M, Wilhelm J, Vederman A, Burchiel KJ (2017) Clinical outcomes of asleep vs awake deep brain stimulation for Parkinson disease. *Neurology*. 89(19):1944–1950.

Bronte-Stewart H, Taira, T, Valldeoriola F, Merello M, Marks WJ, Albanese A, Bressman S, Moro E (2011) Inclusion and exclusion criteria for DBS in dystonia. *Movement Disorders*. 26(S1):S5–S16.

Buhmann C, Huckhagel T, Engel K, Gulberti A, Hidding U, Poetter-Nerger M, Goerendt I, Ludewig P, Braass H, Choe C, Krajewski K, Oehlwein C, Mittmann K, Engel AK, Gerloff C, Westphal M, Köppen JA, Moll CKE, Hamel W (2017) Adverse events in deep brain stimulation: A retrospective long-term analysis of neurological, psychiatric and other occurrences. *PLOS ONE*. 12(7):e0178984.

Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D (1995) Prevalence of Hypertension in the US Adult Population: Results From the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 25(3):305–313.

Cacciola F, Farah JO, Eldridge PR, Byrne P, Varma TK (2010) Bilateral Deep Brain Stimulation for Cervical Dystonia: Long-term Outcome in a Series of 10 Patients: *Neurosurgery*. 67(4):957–963.

Cao C, Pan Y, Li D, Zhan S, Zhang J, Sun B (2013) Subthalamus deep brain stimulation for primary dystonia patients: A long-term follow-up study: *Subthalamic Nucleus Dbs In Primary Dystonia*. *Movement Disorders*. 28(13):1877–1882.

Castrioto A (2011) Ten-Year Outcome of Subthalamic Stimulation in Parkinson Disease: A Blinded Evaluation. *Archives of Neurology*. 68(12):1550.

Chakrabarti R, Ghazanwy M, Tewari A (2014) Anesthetic challenges for deep brain stimulation: A systematic approach. *North American Journal of Medical Sciences*. 6(8):359.

Charles PD, Van Blercom N, Krack P, Lee SL, Xie J, Besson G, Benabid A-L, Pollak P (2002) Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology*. 59(6):932–934.

Chen T, Mirzadeh Z, Chapple KM, Lambert M, Ponce FA (2016) Complication rates, lengths of stay, and readmission rates in ‘awake’ and ‘asleep’ deep brain stimulation. *Journal of Neurosurgery*:1–10.

Chen T, Mirzadeh Z, Chapple KM, Lambert M, Shill HA, Moguel-Cobos G, Tröster AI, Dhall R, Ponce FA (2018) Clinical outcomes following awake and asleep deep brain stimulation for Parkinson disease. *Journal of Neurosurgery*, 1–12.

Chiou S-M (2016) Benefits of subthalamic stimulation for elderly parkinsonian patients aged 70 years or older. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 149:81–86.

Chopra A, Klassen B, Stead S (Matt) (2013) Current clinical application of deep-brain stimulation for essential tremor. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 9:1859.

Coenen VA, Amtage F, Volkmann J, Schläpfer TE (2015). Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders. *Deutsches Ärzteblatt International*, 112(31-32):519.

Coubes P, Cif L, El Fertit H, Hemm S, Vayssiere N, Serrat S, Picot MC, Tuffery S, Claustres M, Echenne B, Frerebeau P (2004) Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. *Journal of Neurosurgery*. 101(2), 189–194.

Cozac VV, Ehrensperger MM, Gschwandtner U, Hatz F, Meyer A, Monsch AU, Schuepbach M, Taub E, Fuhr P (2016) Older Candidates for Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson’s Disease Have a Higher Incidence of Psychiatric Serious Adverse Events. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 8.

Dafsari HS, Reker P, Stalinski L, Silverdale M, Rizos A, Ashkan K, Barbe MT, Fink GR, Evans J, Steffen J, Samuel M, Dembek TA, Visser-Vandewalle V, Antonini A, Ray-Chaudhuri K, Martinez-Martin P, Timmermann L on behalf of EUROPAR and the IPMDS (International Parkinson’s and Movement Disorders Society) Non-Motor Parkinson’s Disease Study Group

(2018a) Quality of life outcome after subthalamic stimulation in Parkinson's disease depends on age. *Movement Disorders*. 33(1), 99–107.

Dafsari HS, Silverdale M, Strack M, Rizos A, Ashkan K, Mahlstedt P, Sachse L, Steffen J, Dembek TA, Visser-Vandewalle V, Evans J, Antonini A, Martinez-Martin P, Ray-Chaudhuri K, Timmermann L, EUROPAR and the IPMDS Non Motor PD Study Group (2018b) Nonmotor symptoms evolution during 24 months of bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 33(3), 421–430.

Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group (2001) Deep-Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus or the Pars Interna of the Globus Pallidus in Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*. 345(13):956–963.

Defer GL, Widner H, Marié RM, Rémy P, Levivier M (1999) Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 14(4):572–584.

DeLong MR, Huang KT, Gallis J, Likhnygina Y, Parente B, Hickey P, Turner DA, Lad SP (2014) Effect of Advancing Age on Outcomes of Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease. *JAMA Neurology*. 71(10):1290.

Derost P-P, Ouchchane L, Morand D, Ulla M, Llorca P-M, Barget M, Debilly B, Lemaire J-J, Durif F (2007) Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson disease in an elderly population? *Neurology*. 68(17):1345–1355.

Deuschl G, Agid Y (2013) Subthalamic neurostimulation for Parkinson's disease with early fluctuations: balancing the risks and benefits. *The Lancet Neurology*. 12(10):1025–1034.

Deuschl G, Koller WC (2000) Introduction. Essential tremor. *Neurology*. 54(11 Suppl 4): S1.

Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, Daniels C, Deutschländer A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, Kloß M, Koy J, Krause M, Kupsch A, Lorenz D, Lorenzl S, Mehdorn HM, Moringlane JR, Oertel W, PINSKER MO, Reichmann H, Reuß A, Schneider G-H, Schnitzler A, Steude U, Sturm V, Timmermann L, Tronnier V, Trottenberg T, Wojtecki L, Wolf E, Poewe W, Voges J (2006) A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*. 355(9):896–908.

Deuschl G, Schüpbach M, Knudsen K, PINSKER MO, Cornu P, Rau J, Agid Y, Schade-Brittinger C (2013) Stimulation of the subthalamic nucleus at an earlier disease stage of Parkinson's

disease: Concept and standards of the EARLYSTIM-study. *Parkinsonism & Related Disorders*. 19(1):56–61.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2016) S3-Leitlinie: Idiopathisches Parkinson Syndrom – Langversion. [Online im Internet ] URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-010I\\_S3\\_Parkinson\\_Syndrome\\_Idiopathisch\\_2016-06.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010I_S3_Parkinson_Syndrome_Idiopathisch_2016-06.pdf) [Stand: 01.01.2018, 15:18 ].

Donaldson I, Marsden CD, Schneider S, Bhatia K (2012) *Marden's book of movement disorders*, 1. Aufl. Oxford University Press, Oxford.

Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, Marshall FJ, Ravina BM, Schifitto G, Siderowf A, Tanner CM (2007) Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 68(5):384–386.

Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Giladi N, Lang AE, Lozano AM (2004) Primary dystonia is more responsive than secondary dystonia to pallidal interventions: outcome after pallidotomy or pallidal deep brain stimulation. *Neurosurgery*. 54(3):613-621.

Fabbro F, Clarici A, Bava A (1996) Effects of left basal ganglia lesions on language production. *Perceptual and Motor Skills*. 82(3 Pt 2):1291–1298.

Fahn S, Jankovic J, Hallett M (2011) *Principles and practice of movement disorders*, 2. Aufl., London, Elsevier Health Sciences.

Fasano A, Daniele A, Albanese A (2012) Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *The Lancet Neurology*. 11(5):429–442.

Fasano A, Romito LM, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR, Albanese A (2010) Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain*. 133(9):2664–2676.

Fluchere F, Witjas T, Eusebio A, Bruder N, Giorgi R, Leveque M, Peragut J-C, Azulay J-P, Regis J (2014) Controlled general anaesthesia for subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 85(10):1167–1173.

Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, Marks WJ, Rothlind J, Sagher O, Moy C, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein JM, Stoner G, Starr PA, Simpson R, Baltuch G, De Salles A, Huang GD, Reda DJ

(2010) Pallidal versus Subthalamic Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*. 362(22):2077–2091.

Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, Sherman SJ (2007) Hold Your Horses: Impulsivity, Deep Brain Stimulation, and Medication in Parkinsonism. *Science*. 318(5854):1309–1312.

Fytagoridis A, Sandvik U, Åström M, Bergenheim T, Blomstedt P (2012) Long term follow-up of deep brain stimulation of the caudal zona incerta for essential tremor. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 83(3):258–262.

Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE (2001) Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Annals of Emergency Medicine*. 38(6):633–638.

Gervais-Bernard H, Xie-Brustolin J, Mertens P, Polo G, Klinger H, Adamec D, Broussolle E, Thobois S (2009) Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: Five year follow-up. *Journal of Neurology*. 256(2):225–233.

Geyer HL, Bressman SB (2006) The diagnosis of dystonia. *The Lancet Neurology*. 5(9):780–790.

Gil F, Grassi L, Travado L, Tomamichel M, Gonzalez JR, Southern European Psycho-Oncology Study Group (2005) Use of distress and depression thermometers to measure psychosocial morbidity among southern European cancer patients. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 13(8):600–606.

Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, Stern MB, Tilley BC, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, Van Hilten JJ, LaPelle N (2007) Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 22(1):41–47.

Graves KD, Arnold SM, Love CL, Kirsh KL, Moore PG, Passik SD (2007) Distress screening in a multidisciplinary lung cancer clinic: prevalence and predictors of clinically significant distress. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 55(2):215–224.

Graybiel AM (1995) Building action repertoires: memory and learning functions of the basal ganglia. *Current Opinion in Neurobiology*. 5(6):733–741.

Graybiel AM (2005) The basal ganglia: learning new tricks and loving it. *Current Opinion in Neurobiology*. 15(6):638–644.

Gross RE, Krack P, Rodriguez-Oroz MC, Rezai AR, Benabid A-L (2006) Electrophysiological mapping for the implantation of deep brain stimulators for Parkinson's disease and tremor. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 21 Suppl 14:S259-283.

Guttmacher AE, Collins FS, Nussbaum RL, Ellis CE (2003) Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*. 348(14):1356–1364.

Hall DA, Barton BR (2017) *Non-Parkinsonian Movement Disorders*. 1. Aufl., John Wiley & Sons, Chicago.

Hamel W, Herzog J, Kopper F, Pinsker M, Weinert D, Müller D, Krack P, Deuschl G, Mehdorn HM (2007) Deep brain stimulation in the subthalamic area is more effective than nucleus ventralis intermedius stimulation for bilateral intention tremor. *Acta Neurochirurgica*. 149(8):749–758.

Harries AM, Kausar J, Roberts SAG, Mocroft AP, Hodson JA, Pall HS, Mitchell RD (2012) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for advanced Parkinson disease using general anesthesia: long-term results: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*. 116(1):107–113.

Hayes MH, Patterson DG (1921) Experimental development of the graphic rating method. *Psychol Bull*. 18(1):98–9.

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*:E1138.

Herzog J, Deuschl G (2010) Tiefe Hirnstimulation bei der Parkinson-Krankheit. *Der Nervenarzt*. 81(6):669–679.

Hilker R, Benecke R, Deuschl G, Fogel W, Kupsch A, Schrader C, Sixel-Döring F, Timmermann L, Volkmann J, Lange M (2009) Tiefe Hirnstimulation bei idiopathischem Parkinson-Syndrom: Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation. *Der Nervenarzt*. 80(6):646–655.

Ho AL, Ali R, Connolly ID, Henderson JM, Dhall R, Stein SC, Halpern CH (2017) Awake versus asleep deep brain stimulation for Parkinson's disease: a critical comparison and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. jnnp-2016-314500.

Hoehn MM, Yahr MD (1998) Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967. *Neurology*. 17(5):427-427.

Holland J, Sepulveda C, Zabora J, Katib J, Grassi L (2004) Psychosocial distress-the 6th vital sign: From identification to intervention. In *Psycho-Oncology*. J. WILEY & SONS LTD (Hrg.) THE ATRIUM, SOUTHERN GATE, CHICHESTER PO19 8SQ, W SUSSEX, ENGLAND, S56-S56.

Holland JC, Reznik I (2005) Pathways for psychosocial care of cancer survivors. *Cancer*. 104(11 Suppl):2624-2637.

Hong JS, Tian J (2013) Sensitivity and specificity of the Distress Thermometer in screening for distress in long-term nasopharyngeal cancer survivors. *Current Oncology (Toronto, Ont.)*. 20(6):e570-576.

Houk JC, Wise SP (1995) Distributed modular architectures linking basal ganglia, cerebellum, and cerebral cortex: their role in planning and controlling action. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*. 5(2):95-110.

Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M (2008) Outcome predictors of pallidal stimulation in patients with primary dystonia: the role of disease duration. *Brain*. 131(7):1895-1902.

Zappia M, Albanese A, Bruno E, Colosimo C, Filippini G, Martinelli P, Nicoletti A, Quattrocchi G, Italian Movement Disorders Association (DISMOV-SIN) Essential Tremor Committee (2013) Treatment of essential tremor: a systematic review of evidence and recommendations from the Italian Movement Disorders Association. *Journal of Neurology*. 260(3):714-740.

Jacobsen PB, Donovan KA, Trask PC, Fleishman SB, Zabora J, Baker F, Holland JC (2005) Screening for psychologic distress in ambulatory cancer patients. *Cancer*. 103(7):1494-1502.

Janssen MLF, Duits AA, Tourai AM, Ackermans L, Leentjes AFG, van Kranen-Mastenbroek V, Oosterloo M, Visser-Vandewalle V, Temel Y (2014) Subthalamic Nucleus High-Frequency Stimulation for Advanced Parkinson's Disease: Motor and Neuropsychological Outcome after 10 Years. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 92(6):381-387.

Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N (1997) The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age and Ageing*. 26(5):353–357.

Kahn E, D'Haese P-F, Dawant B, Allen L, Kao C, Charles PD, Konrad P (2012) Deep brain stimulation in early stage Parkinson's disease: operative experience from a prospective randomised clinical trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 83(2):164–170.

Karinthy F (1986) *Reise um meinen Schädel*, 1. Aufl., Union Verlag (VOB) Berlin, Berlin. 133-137.

Kelly AM (1998) Does the clinically significant difference in visual analog scale pain scores vary with gender, age, or cause of pain? *Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 5(11):1086–1090.

Khu KJ, Doglietto F, Radovanovic I, Taleb F, Mendelsohn D, Zadeh G Bernstein M (2010) Patients' perceptions of awake and outpatient craniotomy for brain tumor: a qualitative study: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*. 112(5):1056–1060.

Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, Lang AE, 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:S290-304.

Kleiner-Fisman G, Lin Liang GS, Moberg PJ, Ruocco AC, Hurtig HI, Baltuch GH, Jaggi JL, Stern MB (2007) Subthalamic nucleus deep brain stimulation for severe idiopathic dystonia: impact on severity, neuropsychological status, and quality of life. *Journal of Neurosurgery*. 107(1):29–36.

Kotz SA, Schwartze M, Schmidt-Kassow M (2009) Non-motor basal ganglia functions: a review and proposal for a model of sensory predictability in auditory language perception. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*. 45(8):982–990.

Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, Benazzouz A, LeBas JF, Benabid A-L, Pollak P (2003) Five-Year Follow-up of Bilateral Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Advanced Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*. 349(20):1925–1934.

Kupsch A, Benecke R, Müller J, Trottenberg T, Schneider G-H, Poewe W, Eisner W, Wolters A, Müller J-U, Deuschl G, Pinski MO, Skogseid IM, Roeste GK, Vollmer-Haase J, Brentrup A, Krause M, Tronnier V, Schnitzler A, Voges J, Nikkhah G, Vesper J, Naumann M, Volkmann

J (2006) Pallidal Deep-Brain Stimulation in Primary Generalized or Segmental Dystonia. *New England Journal of Medicine*. 355(19):1978–1990.

Lang AE, Obeso JA (2004) Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. *The Lancet Neurology*. 3(5):309–316.

Lange M, Zech N, Seemann M, Janzen A, Halbing D, Zeman F, Doenitz C, Rothenfusser E, Hansen E, Brawanski A, Schlaier J (2015) Anesthesiologic regimen and intraoperative delirium in deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 355(1):168–173.

Lazarus RS (1974) Psychological stress and coping in adaptation and illness. *The International journal of psychiatry in medicine*. 5(4):321–333.

Lazarus, RS (1966) *Psychological stress and the coping process*. 1. Aufl., McGraw-Hill, New York.

Lefaucheur J-P, Gurruchaga J-M, Pollin B, von Raison F, Mohsen N, Shin M, Ménard-Lefaucheur I, Oshino S, Kishima H, Fénelon G, Rémy P, Cesaro P, Gabriel I, Brugières P, Keravel Y, Nguyen J-P (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. *European Neurology*. 60(4):186–199.

Levi V, Carrabba G, Rampini P, Locatelli M (2015) "Short term surgical complications after subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease: does old age matter?". *BMC Geriatrics*. 15(1):116.

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. *New England Journal of Medicine*. 339(16):1105–1111.

Limousin P, Martinez-Torres I (2008) Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurotherapeutics*. 5(2):309–319.

Liu Y, Li W, Tan C, Liu X, Wang X, Gui Y, Qin L, Deng F, Hu C, Chen L (2014) Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease: A review. *Journal of Neurosurgery*. 121(3):709–718.

Louis ED, Ferreira JJ (2010) How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Movement Disorders*. 25(5):534–541.

Louis EO, Ruth (2014) How Many People in the United States Have Essential Tremor? Deriving a Population Estimate Based on Epidemiological Data. Tremor and other hyperkinetic movements. 4.

Lyons KE, Pahwa R (2004) Deep brain stimulation and essential tremor. Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society. 21(1):2–5.

Maltête D, Navarro S, Welter M-L, Roche S, Bonnet A-M, Houeto J-L, Mesnage V, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y (2004) Subthalamic Stimulation in Parkinson Disease: With or Without Anesthesia? Archives of Neurology. 61(3):390.

Martinez-Martin P, Deuschl G (2007) Effect of medical and surgical interventions on health-related quality of life in Parkinson's disease. Movement Disorders. 22(6):757–765.

Massano J, Garrett C (2012) Deep Brain Stimulation and Cognitive Decline in Parkinson's Disease: A Clinical Review. Frontiers in Neurology. 3.

Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M eds. (2013) Neurologie. 7.Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Mathkour M, Garces J, Scullen T, Hanna J, Valle-Giler E, Kahn L, Arrington T, Houghton D, Lea G, Biro E, Bui CJ, Sulaiman OAR, Smith RD (2017) Short and Long-Term Outcomes of Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease Patients 70-years and Older. World Neurosurgery. 97:247

Mehnert A, Lehmann C, Cao P, Koch U (2006a) Assessment of psychosocial distress and resources in oncology--a literature review about screening measures and current developments. Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie. 56(12):462–479.

Mehnert A, Müller D, Lehmann C, Koch U (2006b) Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers: Empirische Prüfung eines Screening-Instruments zur Erfassung psychosozialer Belastung bei Krebspatienten. Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie. 54(3):213–223.

Mirza S, Yazdani U, Dewey III R, Patel N, Dewey RB, Miocinovic S, Chitnis S (2017) Comparison of Globus Pallidus Interna and Subthalamic Nucleus in Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease: An Institutional Experience and Review. Parkinson's Disease. 2017:1–15.

Mitchell AJ (2007) Pooled results from 38 analyses of the accuracy of distress thermometer and other ultra-short methods of detecting cancer-related mood disorders. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 25(29):4670–4681.

Mitchell AJ (2010) Short screening tools for cancer-related distress: a review and diagnostic validity meta-analysis. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. 8(4):487–494.

Moll CK, Struppler A, Engel AK (2005) Intraoperative Mikroelektrodenableitungen in den Basalganglien des Menschen. *Neuroforum*. 1(05):14–24.

Moll CKE, Payer S, Gulberti A, Sharrott A, Zittel S, Boelmans K, Köppen J, Gerloff C, Westphal M, Engel AK, Oehlwein C, Buhmann C, Hamel W (2013) STN Stimulation in General Anaesthesia: Evidence Beyond 'Evidence-Based Medicine'. In *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, G. Nikkhah, M. Pinsker (Hrg.) Springer, Wien, 19–25.

Morita H, Hass CJ, Moro E, Sudhyadhom A, Kumar R, Okun MS (2014) Pedunculopontine Nucleus Stimulation: Where are We Now and What Needs to be Done to Move the Field Forward? *Frontiers in Neurology*. 5.

Moro E, Allert N, Eleopra R, Houeto J-L, Phan T-M, Stoevelaar H, International Study Group on Referral Criteria for DBS (2009) A decision tool to support appropriate referral for deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*. 256(1):83–88.

Moro E, Gross RE, Krauss JK (2013) What's new in surgical treatment for dystonia?: Dystonia and Surgical Therapies. *Movement Disorders*. 28(7):1013–1020.

Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehncrona S, Volkmann J, Kulisevsky J, Obeso JA, Albanese A, Hariz MI, Quinn NP, Speelman JD, Benabid AL, Fraix V, Mendes A, Welter M-L, Houeto J-L, Cornu P, Dormont D, Tornqvist AL, Ekberg R, Schnitzler A, Timmermann L, Wojtecki L, Gironell A, Rodriguez-Oroz MC, Guridi J, Bentivoglio AR, Contarino MF, Romito L, Scerrati M, Janssens M, Lang AE (2010) Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 25(5):578–586.

Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease (2003) The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. *Movement Disorders*. 18(7):738–750.

Mulroy E, Robertson N, Macdonald L, Bok A, Simpson M (2017) Patients' Perioperative Experience of Awake Deep-Brain Stimulation for Parkinson Disease. *World Neurosurgery*. 105:526–528.

National Comprehensive Cancer Network (2003) Distress management. Clinical practice guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. 1(3):344–374.

Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, Blesa FJ, Guridi J, Marin C, Rodriguez M (2008) Functional organization of the basal ganglia: Therapeutic implications for Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 23(S3):S548–S559.

Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, Mosch A, Hoffmann CF, Nijssen PC, Beute GN, van Vugt JP, Lenders MW, Contarino MF, Mink MS, Bour LJ, van den Munckhof P, Schmand BA, de Haan RJ, Schuurman PR, de Bie RM (2013) Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*. 12(1):37–44.

Odekerken VJJ, Boel JA, Schmand BA, de Haan RJ, Figee M, van den Munckhof P, Schuurman PR, de Bie RMA, For the NSTAPS study group (2016) GPi vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease: Three-year follow-up. *Neurology*. 86(8):755–761.

Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, Jagid J, Foote KD, Revilla FJ, Alterman R, Jankovic J, Simpson R, Junn F, Verhagen L, Arle JE, Ford B, Goodman RR, Stewart RM, Horn S, Baltuch GH, Kopell BH, Marshall F, Peichel D, Pahwa R, Lyons KE, Tröster AI, Vitek JL, Tagliati M (2012) Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*. 11(2):140–149.

Ondo W, Jankovic J, Schwartz K, Almaguer M, Simpson RK (1998) Unilateral thalamic deep brain stimulation for refractory essential tremor and Parkinson's disease tremor. *Neurology*. 51(4):1063–1069.

Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, Simpson RK, Ondo WG, Tarsy D, Norregaard T, Hubble JP, Smith DA, Hauser RA, Jankovic J (2006) Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *Journal of Neurosurgery*. 104(4):506–512.

Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, Tröster AI, Overman J, Kieltyka J, Koller WC (2001) Comparison of thalamotomy to deep brain stimulation of the thalamus in essential tremor. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 16(1):140–143.

Palese A, Skrap M, Fachin M, Visioli S, Zannini L (2008) The Experience of Patients Undergoing Awake Craniotomy: In the Patients' Own Words. A Qualitative Study. *Cancer Nursing*. 31(2):166–172.

Parkinson J (1817) *An essay on the shaking palsy*. 1. Aufl., Sherwood, Neely, and Jones, London.

Parkinson J (2002) An Essay on the Shaking Palsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 14(2):223–236.

Paulmann S, Ott DVM, Kotz SA (2011) Emotional speech perception unfolding in time: the role of the basal ganglia. *PLoS One*. 6(3):e17694.

Peugh JL, Enders CK (2005) Using the SPSS Mixed Procedure to Fit Cross-Sectional and Longitudinal Multilevel Models. *Educational and Psychological Measurement*. 65(5):717–741.

Piboolnurak P, Lang AE, Lozano AM, Miyasaki JM, Saint-Cyr JA, Poon Y-YW, Hutchison WD, Dostrovsky JO, Moro E (2007) Levodopa response in long-term bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 22(7):990–997.

Ramirez-Zamora A, Ostrem JL (2018) Globus Pallidus Interna or Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease: A Review. *JAMA neurology*. 75(3): 367–372.

Raz A, Eimerl D, Zaidel A, Bergman H, Israel Z (2010) Propofol Decreases Neuronal Population Spiking Activity in the Subthalamic Nucleus of Parkinsonian Patients: *Anesthesia & Analgesia*. 111(5):1285–1289.

Romito LM, Contarino MF, Vanacore N, Bentivoglio AR, Scerrati M, Albanese A (2009) Replacement of dopaminergic medication with subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: Long-term observation. *Movement Disorders*. 24(4):555–561.

Roth AJ, Kornblith AB, Batel-Copel L, Peabody E, Scher HI, Holland JC (1998) Rapid screening for psychologic distress in men with prostate carcinoma: a pilot study. *Cancer*. 82(10):1904–1908.

Russmann H, Ghika J, Villemure J-G, Robert B, Bogousslavsky J, Burkhard PR, Vingerhoets FJG (2004) Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. *Neurology*. 63(10):1952–1954.

Saint-Cyr JA, Trépanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE (2000) Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*. 123 ( Pt 10):2091–2108.

Schjerling L, Hjermind LE, Jespersen B, Madsen FF, Brennum J, Jensen SR, Løkkegaard A, Karlsborg M (2013) A randomized double-blind crossover trial comparing subthalamic and pallidal deep brain stimulation for dystonia: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*. 119(6):1537–1545.

Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N (2000) How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 15(6):1112–1118.

Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Hälbig TD, Hesekamp H, Navarro SM, Meier N, Falk D, Mehdorn M, Paschen S, Maarouf M, Barbe MT, Fink GR, Kupsch A, Gruber D, Schneider G-H, Seigneuret E, Kistner A, Chaynes P, Ory-Magne F, Brefel Courbon C, Vesper J, Schnitzler A, Wojtecki L, Houeto J-L, Bataille B, Maltête D, Damier P, Raoul S, Sixel-Doering F, Hellwig D, Gharabaghi A, Krüger R, Pinski MO, Amtage F, Régis J-M, Witjas T, Thobois S, Mertens P, Kloss M, Hartmann A, Oertel WH, Post B, Speelman H, Agid Y, Schade-Brittinger C, Deuschl G (2013) Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. *New England Journal of Medicine*. 368(7):610–622.

Schuepbach WMM (2005) Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 76(12):1640–1644.

Schuepbach WMM, Maltete D, Houeto JL, du Montcel ST, Mallet L, Welter ML, Gargiulo M, Behar C, Bonnet AM, Czernecki V, Pidoux B, Navarro S, Dormont D, Cornu P, Agid Y (2007) Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: A randomized, controlled trial. *Neurology*. 68(4):267–271.

Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PMM, Bonsel GJ, van Someren EJW, de Bie RMA, Merkus MP, Speelman JD (2000) A Comparison of Continuous Thalamic Stimulation and Thalamotomy for Suppression of Severe Tremor. *New England Journal of Medicine*. 342(7):461–468.

Schuurman PR, Bosch DA, Merkus MP, Speelman JD (2008) Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. *Movement Disorders*. 23(8):1146–1153.

Serletis D, Bernstein M (2007) Prospective study of awake craniotomy used routinely and nonselectively for supratentorial tumors. *Journal of Neurosurgery*. 107(1):1–6.

Shalash A, Alexoudi A, Knudsen K, Volkmann J, Mehdorn M, Deuschl G (2014) The impact of age and disease duration on the long term outcome of neurostimulation of the subthalamic nucleus. *Parkinsonism & Related Disorders*. 20(1):47–52.

Shen H (2014) Neuroscience: Tuning the brain. *Nature*. 507(7492):290–292.

Sieger J (2017), Tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus in Vollnarkose bei Patienten mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom. unveröffentlichte Studienarbeit, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg.

Simonin C, Tir M, Devos D, Kreisler A, Dujardin K, Salleron J, Delval A, Blond S, Defebvre L, Destée A, Krystkowiak P (2009) Reduced levodopa-induced complications after 5 years of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a second honeymoon. *Journal of Neurology*. 256(10):1736–1741.

St. George RJ, Nutt JG, Burchiel KJ, Horak FB (2010) A meta-regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD. *Neurology*. 75(14):1292–1299.

Stefani A, Lozano AM, Peppe A, Stanzione P, Galati S, Tropepi D, Pierantozzi M, Brusa L, Scarnati E, Mazzone P (2007) Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain*. 130(6):1596–1607.

Sydow O, Thobois S, Alesch F, Speelman JD (2003) Multicentre European study of thalamic stimulation in essential tremor: a six year follow up. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 74(10):1387–1391.

Tanner CM (2013) A Second Honeymoon for Parkinson's Disease? *New England Journal of Medicine*. 368(7):675–676.

Teicher MH, Anderson CM, Polcari A, Glod CA, Maas LC, Renshaw PF (2000) Functional deficits in basal ganglia of children with attention-deficit/hyperactivity disorder shown with functional magnetic resonance imaging relaxometry. *Nature Medicine*. 6(4):470–473.

Thevathasan W, Debu B, Aziz T, Bloem BR, Blahak C, Butson C, Czernecki V, Foltynie T, Fraix V, Grablo D, Joint C, Lozano AM, Okun MS, Ostrem J, Pavese N, Schrader C, Tai C-H, Krauss JK, Moro E, on behalf of the Movement Disorders Society PPN DBS Working Group in collaboration with the World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery (2017)

Pedunculopontine nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: A clinical review. *Movement Disorders*.

Thornton JM, Aziz T, Schlugman D, Paterson DJ (2002) Electrical stimulation of the midbrain increases heart rate and arterial blood pressure in awake humans. *The Journal of Physiology*. 539(2):615–621.

Todd KH, Funk KG, Funk JP, Bonacci R (1996) Clinical significance of reported changes in pain severity. *Annals of Emergency Medicine*. 27(4):485–489.

Tsai S-T, Lin S-H, Chou Y-C, Pan Y-H, Hung H-Y, Li C-W, Lin S-Z, Chen S-Y (2009) Prognostic Factors of Subthalamic Stimulation in Parkinson's Disease: A Comparative Study between Short- and Long-Term Effects. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 87(4):241–248.

VanItallie TB (2008) Parkinson disease: primacy of age as a risk factor for mitochondrial dysfunction. *Metabolism*. 57:S50–S55.

Venkatraghavan L, Luciano M, Manninen P (2010) Anesthetic Management of Patients Undergoing Deep Brain Stimulator Insertion. *Anesthesia & Analgesia*, 110(4):1138-1145.

Vesper J, Haak S, Ostertag C, Nikkhah G (2007) Subthalamic nucleus deep brain stimulation in elderly patients – analysis of outcome and complications. *BMC Neurology*. 7(1):7.

Vidailhet M, Vercueil L, Houeto J-L, Krystkowiak P, Benabid A-L, Cornu P, Lagrange C, Tézenas du Montcel S, Dormont D, Grand S, Blond S, Detante O, Pillon B, Ardouin C, Agid Y, Destée A, Pollak P (2005) Bilateral Deep-Brain Stimulation of the Globus Pallidus in Primary Generalized Dystonia. *New England Journal of Medicine*. 352(5):459–467.

Volkman J (2004) Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*. 21(1):6–17.

Volkman J, Ceballos-Baumann A (2009) Wann ist der richtige Zeitpunkt für eine tiefe Hirnstimulation bei Morbus Parkinson? *Aktuelle Neurologie*. 36(S 01):S7–S11.

Volkman J, Daniels C, Witt K (2010) Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*. 6(9):487-498

Volkman J, Mueller J, Deuschl G, Kühn AA, Krauss JK, Poewe W, Timmermann L, Falk D, Kupsch A, Kivi A, Schneider G-H, Schnitzler A, Südmeyer M, Voges J, Wolters A, Wittstock

M, Müller J-U, Hering S, Eisner W, Vesper J, Prokop T, Pinsker M, Schrader C, Kloss M, Kiening K, Boetzel K, Mehrkens J, Skogseid IM, Ramm-Pettersen J, Kemmler G, Bhatia KP, Vitek JL, Benecke R (2014) Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 13(9):875–884.

Volkman J, Wolters A, Kupsch A, Müller J, Kühn AA, Schneider G-H, Poewe W, Hering S, Eisner W, Müller J-U, Deuschl G, Pinsker MO, Skogseid I-M, Roeste GK, Krause M, Tronnier V, Schnitzler A, Voges J, Nikkhah G, Vesper J, Classen J, Naumann M, Benecke R (2012) Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *The Lancet Neurology*. 11(12):1029–1038.

Walsh RA, Sidiropoulos C, Lozano AM, Hodaie M, Poon Y-Y, Fallis M, Moro E (2013) Bilateral pallidal stimulation in cervical dystonia: blinded evidence of benefit beyond 5 years. *Brain*. 136(3):761–769.

Wang J-F, Xu X-P, Yu X-Y, Li J-B, Wu X, Chen J-C, Hu X-W, Deng X-M (2016) Remifentanyl Requirement for Inhibiting Responses to Tracheal Intubation and Skin Incision Is Reduced in Patients With Parkinson's Disease Undergoing Deep Brain Stimulator Implantation: *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 28(4):303–308.

Weaver FM (2009) Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial; *JAMA*. 301(1):63.

Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Mesnage V, Bonnet AM, Pillon B, Arnulf I, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y (2002) Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain*. 125(3):575–583.

Wider C, Pollo C, Bloch J, Burkhard PR, Vingerhoets FJG (2008) Long-term outcome of 50 consecutive Parkinson's disease patients treated with subthalamic deep brain stimulation. *Parkinsonism & Related Disorders*. 14(2):114–119.

Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, Scott R, Ives N, Rick C, Daniels J, Patel S, Wheatley K (2010) Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *The Lancet Neurology*. 9(6):581–591.

Witt JL, Moro E, Ash RS, Hamani C, Starr PA, Lozano AM, Hodaie M, Poon Y-Y, Markun LC, Ostrem JL (2013) Predictive factors of outcome in primary cervical dystonia following pallidal deep brain stimulation: Cervical Dystonia Outcomes for GPI DBS. *Movement Disorders*. 28(10):1451–1455.

Xie C-L, Shao B, Chen J, Zhou Y, Lin S-Y, Wang W-W (2016) Effects of neurostimulation for advanced Parkinson's disease patients on motor symptoms: A multiple-treatments meta-analysas of randomized controlled trials. *Scientific Reports*. 6.

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 & Related Disorders*. 13(2):101–107.

Yamada K, Hamasaki T, Hasegawa Y, Kuratsu J (2013) Long Disease Duration Interferes With Therapeutic Effect of Globus Pallidus Internus Pallidal Stimulation in Primary Cervical Dystonia: DISEASE DURATION AND GPI STIMULATION IN CD. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 16(3):219–225.

Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB, Ondo WG, Gronseth GS, Weiner W.J. (2005) Practice Parameter: Therapies for essential tremor: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 64(12):2008–2020.

Zibetti M, Merola A, Rizzi L, Ricchi V, Angrisano S, Azzaro C, Artusi CA, Arduino N, Marchisio A, Lanotte M, Rizzone M, Lopiano L (2011) Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 26(13):2327–2334.

## **Danksagung**

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. W. Hamel danke ich für die hervorragende Zusammenarbeit in den letzten Jahren. Es war mir jederzeit möglich, mich bei Fragen und Unklarheiten an ihn zu wenden. Besonders bedanken möchte ich mich auch für die von ihm eingeräumte zeitliche Freiheit bei der Erarbeitung meiner Thematik, ein wichtiger Baustein für das Gelingen meiner Promotion.

Mein außerordentlicher Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. C. Moll für die Überlassung des Themas meiner Dissertation. Bei der Auswertung der Daten sowie dem Verfassen der Monographie stand er mir stets gewissenhaft zur Seite. Die vielen Gespräche und der bereichernde und konstruktive Austausch werden mir in Erinnerung bleiben.

Meinen Dank spreche ich an dieser Stelle auch Herrn Dr. A. Gulberti aus. Seine statistischen Kenntnisse und die Geduld bei den Treffen während der Auswertung der statistischen Daten waren ein wichtiger Baustein meiner Promotion.

Für seine Geduld und Hilfe danke ich Herrn Dr. H. O. Pinnschmidt. Bei komplizierteren Fragen zur statistischen Auswertung konnte ich mich zu jedem Zeitpunkt auf ihn und seine Fachkompetenz verlassen.

Für die Erhebung der Daten während der neurochirurgischen Operationen von Herrn Prof. Dr. W. Hamel und Herrn Dr. J.A. Köppen danke ich Herrn Dr. A. Gulberti und Herrn Dr. C. Moll.

Mein Dank gilt auch meiner Familie und meinem Freund, die mich in dieser Zeit stets unterstützten und ein offenes Ohr für meine Sorgen und Probleme hatten.

**Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt**

## **Eidesstattliche Versicherung**

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: .....