

Aus der Klinik für Neurologie

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

Im Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Kiel

an der Christian- Albrechts- Universität zu Kiel

**EINFLUSS DER LAGE DES AKTIVEN KONTAKTES INNERHALB  
DES NUCLEUS SUBTHALAMICUS AUF DEN EFFEKT DER TIEFEN  
HIRNSTIMULATION BEI PARKINSON- PATIENTEN – EINE MRT  
BASIERTE UNTERSUCHUNG**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian- Albrechts- Universität zu Kiel

vorgelegt von

FRITZ WODARG

aus HAMBURG

Kiel 2012

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Herzog

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Jansen

Tag der mündlichen Prüfung: 07.02.2013

Zum Druck genehmigt, Kiel den 26.11.2012

gez. Prof. Dr. Christof Dörfner  
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Das idiopathische Parkinson Syndrom.....	1
1.1.1	Epidemiologie und klinisches Erscheinungsbild.....	1
1.1.2	Die Basalganglien und die Pathophysiologie des idiopathischen Parkinson Syndroms.....	1
1.2	Therapie des idiopathischen Parkinson Syndroms.....	3
1.2.1	Orale medikamentöse Therapie.....	3
1.2.2	Kontinuierliche medikamentöse Therapie über Pumpen und Pflaster.....	5
1.2.3	Tiefe Hirnstimulation.....	6
1.2.4	Wirkmechanismus der tiefen Hirnstimulation.....	8
1.3	Der Nucleus subthalamicus.....	9
1.3.1	Anatomie und Somatotopie.....	9
1.3.2	Der STN im MRT.....	10
1.4	Zielpunktplanung und Implantation von Stimulationselektroden.....	10
1.5	Entwicklung der Fragestellung.....	11
2	Materialien und Methoden.....	11
2.1	Präoperative klinische Untersuchung und Eigenschaften der eingeschlossenen Patienten.....	11
2.2	Operativer Eingriff: Zielpunktbestimmung und Elektrodenimplantation.....	13
2.3	Postoperative Bestimmung der Elektrodenlage im stereotaktischen Raum.....	15
2.4	Bestimmung der Kerngrenzen des Nucleus subthalamicus.....	15
2.5	Unterteilung des STN in Quadranten.....	17
2.6	Projektion des aktiven Kontaktes in den STN.....	17
2.7	Klinische Evaluation nach Implantation der Stimulationselektroden.....	19
2.8	Verwendete statistische Verfahren.....	19
3	Ergebnisse.....	20
3.1	Einfluss der Position des aktiven Kontaktes innerhalb des STN und anderer Variablen auf die Verbesserung des lateralisierten UPDRS III.....	20
3.1.1	Ergebnisse nach 6 Monaten.....	20
3.1.2	Ergebnisse nach 36 Monaten.....	22

3.1.3	Einfluss der Position des aktiven Kontaktes innerhalb der STN- Quadranten auf den lateralisierten UPDRS III.....	24
3.1.4	Einfluss der Position des aktiven Kontaktes innerhalb der STN- Quadranten auf den gesamten UPDRS III .....	27
3.1.5	Einfluss auf die Levodopa- Äquivalenzdosis .....	30
3.2	Einfluss der Position des aktiven Kontaktes auf die Nebenwirkungsschwelle der STN-Stimulation .....	31
3.3	Morphologische Unterschiede zwischen den STN Kernen .....	33
4	Diskussion.....	35
4.1	Übersicht .....	35
4.2	Einfluss unterschiedlicher Faktoren auf den Effekt der tiefen Hirnstimulation zur Behandlung des Morbus Parkinson.....	36
4.2.1	Somatotopie innerhalb des Nucleus subthalamicus.....	38
4.3	Faktoren, welche die Elektrodenlage innerhalb des STN beeinflussen .....	40
4.4	Methodik zur Bestimmung der STN- Position.....	42
4.5	Auswirkungen der Studie auf die klinische Praxis (Operationsplanung) .....	42
4.6	Vergleichbare Studien.....	43
4.7	Methodisch bedingte Grenzen der Studie .....	43
5	Zusammenfassung.....	45
6	Literaturverzeichnis .....	47
7	Danksagung.....	53
8	Lebenslauf.....	54

## **Glossarium**

AC	Anterior commissure
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ANOVA	Varianzanalyse
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
D2- Rezeptor	Dopamin-Rezeptor 2
DBS	Deep brain stimulation
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
GABA	Gamma Aminobuttersäure
GPi	Globus pallidus internus
GPe	Globus pallidus externus
HFS	Hochfrequenzstimulation
IPS	Idiopathisches Parkinson Syndrom
LEDD	Levodopa equivalent dosage
MAO-B	Mono-Amino-Oxidase-B
midACPC	Mittelpunkt der ACPC- Linie
MRT	Magnetresonanztomographie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PC	Posterior commissure
PDQ-39	Parkinson's Disease Questionnaire 39
SNc	Substantia nigra pars compacta
SNr	Substantia nigra pars reticularis
STN	Nucleus subthalamicus
STN-HFS	Hochfrequenzstimulation im Nucleus subthalamicus
THS	Tiefe Hirnstimulation
TE	Echozeit
TR	Relaxationszeit
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
ZNS	Zentrales Nervensystem

# **1 Einleitung**

## **1.1 Das idiopathische Parkinson Syndrom**

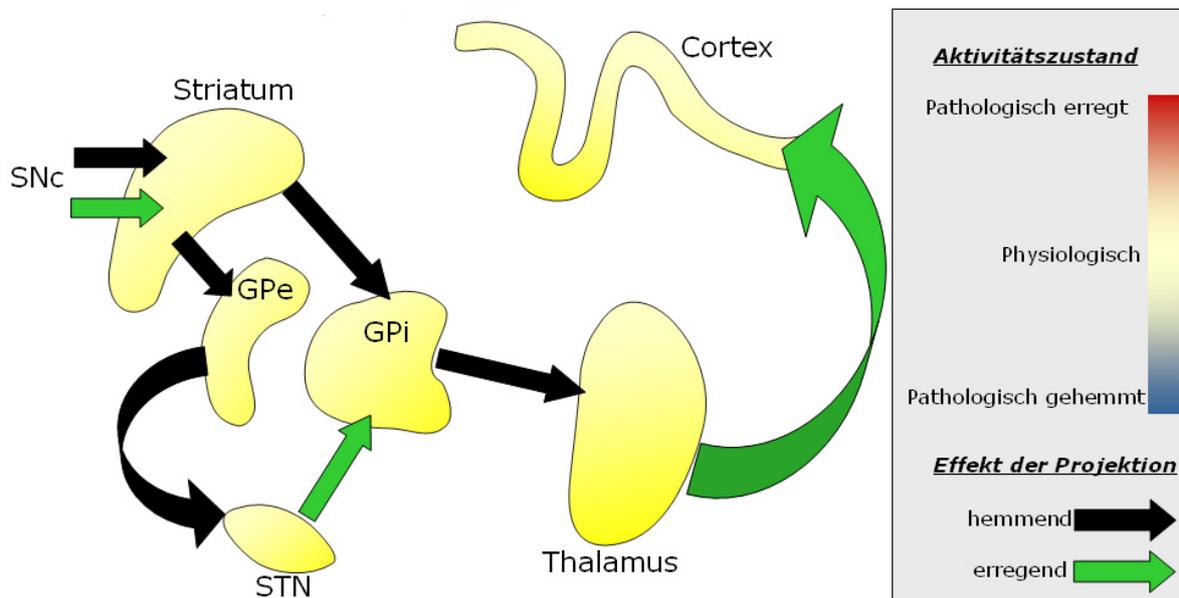
### **1.1.1 Epidemiologie und klinisches Erscheinungsbild**

Das idiopathische Parkinson Syndrom (IPS) ist mit einer Prävalenz von 0,1-0,2% in Deutschland eine der häufigsten chronischen neurologischen Erkrankungen. Im Alter von über 65 Jahren erhöht sich die Häufigkeit auf ca. 1,8% (Leitlinien der DGN 2008). Die Erkrankung wurde im Jahre 1817 erstmals von dem englischen Arzt und Pharmazeuten James Parkinson als Schüttellähmung („Shaking Palsy“) beschrieben. Als klinische Leitsymptome treten eine generalisierte Bewegungsarmut (Akinese), eine Versteifung der Muskulatur (Rigor), Zittern in Ruhe (Ruhetremor) sowie Haltungsinstabilität (posturale Instabilität) auf. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen 50 und 60 Jahren. Erkrankungen vor dem 30. Lebensjahr sind sehr selten. Männer erkranken etwas häufiger als Frauen.

### **1.1.2 Die Basalganglien und die Pathophysiologie des idiopathischen Parkinson Syndroms**

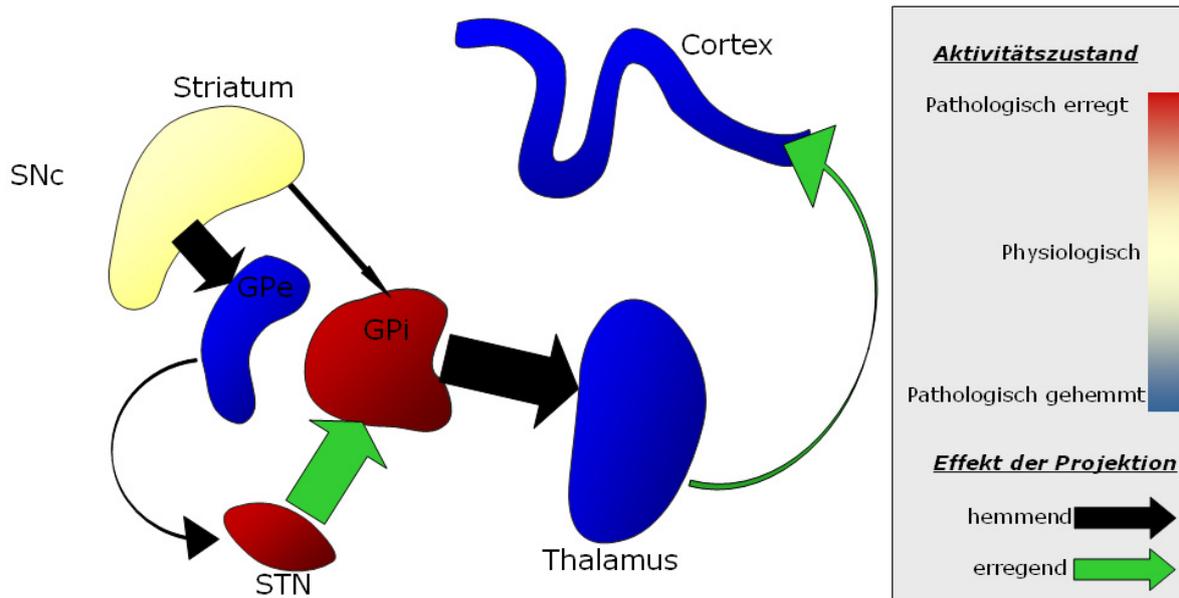
Den klinischen Symptomen liegt ein neurodegenerativer Prozess im Bereich der Basalganglien zugrunde. Als Basalganglien werden eine Gruppe von beidseits angelegten Kerngebieten in Großhirn und Zwischenhirn bezeichnet, welchen unter anderem wichtige Funktionen in der Steuerung motorischer Abläufe zukommen. Dazu gehören der Nucleus caudatus und das Putamen, welche zusammen als Striatum bezeichnet werden. Zu den Basalganglien werden zudem der Globus pallidus mit dem internen (GPi) und externen (GPe) Segment, der Nucleus subthalamicus (STN) und die Substantia nigra mit der Pars compacta (SNc) und Pars reticularis (SNr) gezählt. Anatomisch gehören außerdem auch das Claustrum und das Corpus amygdaloideum zu den Basalganglien, obwohl sie nicht in die klassischen Basalganglienschleifen eingebunden sind. Die einzelnen Kerngebiete stehen über zahlreiche Faserverbindungen in einem komplexen Gleichgewicht exzitatorischer und inhibitorischer Einflüsse. Dabei unterscheidet man innerhalb der Basalganglienschleife im Wesentlichen zwei Projektionswege. Über den direkten Weg kommt es über inhibitorische GABAerge Projektionen aus dem Striatum zum GPi zu einer Hemmung des GPi. Im indirekten Weg kommt es zu einer Hemmung der Neuronen im GPe, welche wiederum über eine Disinhibition zu einer Erregung von STN- Neuronen führen. Der STN stellt die einzige Struktur innerhalb der Basalganglienschleife dar, welche einen exzitatorischen Einfluss auf nachgeschaltete Strukturen ausübt. Der STN führt damit über glutamanerge Projektionen zu

einer Erregung des GPi. Im gesunden Zustand stehen die inhibitorischen Einflüsse des direkten Basalganglienweges im Gleichgewicht mit den erregenden Einflüssen des indirekten Weges (siehe Abbildung 1).



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung der basalganglionären Verschaltung beim Gesunden. Die inhibitorischen und exzitatorischen Einflüsse der einzelnen Kerngebiete stehen miteinander im Gleichgewicht und modulieren die motorischen Abläufe.

Beim IPS kommt es durch eine Schädigung von Neuronen in der Pars compacta der Substantia nigra zu einer verminderten Speicherung des Neurotransmitters Dopamin. In der Folge entsteht eine Funktionsstörung der dopaminergen nigrostriatalen Projektionen. Dadurch kommt es einerseits zu einer Reduktion der inhibitorischen Einflüsse des Striatums auf den GPi innerhalb des direkten Basalganglienweges. Andererseits nimmt die Erregung der Neurone innerhalb des STN und damit seiner exzitatorischen Projektionen zu. Nettoergebnis dieser Veränderung innerhalb der Basalganglienschleife ist eine Zunahme der neuronalen Aktivität innerhalb des GPi. Die hemmende Wirkung des GPi auf den motorischen ventrolateralen Thalamus und die thalamokortikalen Projektionen nimmt zu. Diese Veränderung in dem Funktionsniveau der thalamokortikalen Projektionen kann zumindest einige der Symptome des IPS wie die Akinese erklären (siehe Abbildung 2).



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung der basalganglionären Verschaltung bei Parkinson Patienten. Die fehlende dopaminerge Regulation aus der SNc führt zu einer pathologischen Aktivitätssteigerung in STN und GPi. Es resultiert eine Verstärkung der inhibitorischen Einflüsse auf den Thalamus und in der Folge auf die Hirnrinde.

## 1.2 Therapie des idiopathischen Parkinson Syndroms

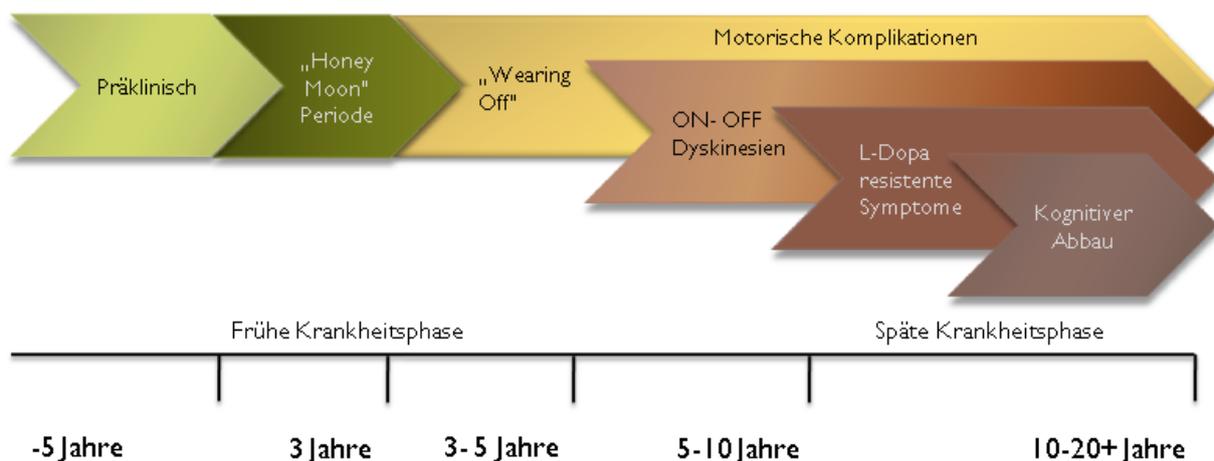
### 1.2.1 Orale medikamentöse Therapie

In den 1960er Jahren wurden erstmals Parkinson-Patienten mit einer oralen Levodopa-Substitution behandelt. Durch die Kombination der Dopamin-Vorstufe mit nicht ZNS-gängigen Decarboxylase-Hemmstoffen konnte eine nahezu selektive Wirkung an den zerebralen Dopaminrezeptoren erreicht werden. Damit gelang erstmals eine effektive Behandlung der Erkrankung. Die oralen Therapieoptionen wurden im Verlauf durch die Entwicklung von Dopamin-Agonisten erweitert. Weiterhin gelang mittels Modulation des Dopamin-Abbaus durch Hemmstoffe der Mono-Amino-Oxidase-B (MAO B) und der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) eine Verbesserung der Pharmakodynamik. Ferner können NMDA- Rezeptor- Antagonisten insbesondere zur Behandlung von Dyskinesien und Anticholinergika zur Behandlung des Tremors eingesetzt werden.

Mit dieser breiten Palette an unterschiedlichen Wirkstoffen kann eine positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufes erreicht werden. Patienten können heute mittels oraler Therapien über viele Jahre zufriedenstellend behandelt werden. Die vor Einführung der dopaminergen Anti- Parkinson- Medikamente häufigen sekundären Probleme, wie beispielsweise

Pneumonien, Harnwegsinfekte oder tiefe Beinvenenthrombosen, spielen heutzutage im Krankheitsverlauf von Parkinson- Patienten kaum noch eine Rolle.

Dennoch stellen sich im Laufe der Erkrankung vielfach motorische Komplikationen ein. Im Vordergrund stehen dabei einerseits die nachlassende Effektivität der dopaminergen Substitutionstherapie und andererseits das Auftreten therapieassoziiierter motorischer Komplikationen wie Wirkfluktuationen und Dyskinesien. Zahlreiche Studien zeigen, dass bei der Therapie mit Levodopa nach 3 bis 5 Jahren bei bis zu 59% der Patienten ein „Wearing-Off“- Phänomen und bei bis zu 55% schwerwiegende Dyskinesien auftreten (1-5). Dopaminagonisten haben zwar zu einer signifikanten Reduktion dieser durch Levodopa hervorgerufenen Komplikationen geführt. Jedoch belegen die großen verblindeten und randomisierten Studien (z.B. CALM-PD, ROP056, PKDS009) (6-8), dass sich das Auftreten von hypokinetischen Fluktuationen oder Dyskinesien selbst unter einer Monotherapie mit Dopaminagonisten nicht vollständig verhindern lässt (1, 8-10). (siehe Abbildung 3)



**Abbildung 3:** Typischer Krankheitsverlauf des Morbus Parkinson. Zu Beginn der Erkrankung erfahren die Patienten häufig ein gutes Ansprechen auf die Medikamente (sog. „Honeymoon“- Periode). Im weiteren Verlauf können sich jedoch motorische Komplikationen einstellen. Am Anfang steht häufig ein „Wearing-Off“, d.h. ein Nachlassen der Medikamentenwirkung einige Zeit nach Einnahme der Medikamente. Dann können unter Umständen On- Off- Fluktuationen, d.h. nicht mehr vorhersagbare Verschlechterung der Beweglichkeit auftreten. Auch Medikamenten- induzierte Überbewegungen, so genannte Dyskinesien, können die Patienten erheblich beeinträchtigen. Schwere On- Off- Fluktuationen sowie Dyskinesien stellen die Hauptindikation zur Durchführung einer tiefen Hirnstimulation dar. Die späten Phasen der Erkrankung sind gekennzeichnet durch Entwicklung von Medikamenten- resistenten Symptomen oder einem kognitiven Abbau.

Für einen bestimmten Prozentsatz von Parkinsonpatienten kann daher trotz multimodaler medikamentöser Therapie keine zufriedenstellende Symptomkontrolle erzielt werden. Darüber hinaus haben in den vergangenen Jahren die Ansprüche an die Antiparkinson-Therapie weiter zugenommen. So bestehen die Ziele einer Antiparkinsontherapie laut aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (11) heutzutage nicht mehr ausschließlich in einer Reduktion der motorischen Symptome und Verhinderung bzw. Behandlung von motorischen Komplikationen und dopaminergen Nebenwirkungen. Die Therapie soll darüber hinaus auch der Erhaltung der Selbstständigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens, der sozialen Kompetenz in Familie und Gesellschaft, der Berufsfähigkeit sowie dem Erhalt/ Wiedergewinnen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dienen.

Diese bei Patienten und Ärzten gewachsenen Ansprüche haben dazu beigetragen, dass avancierte Therapiemöglichkeiten wie die Pumpentherapie (Duodopa, Apomorphin) oder auch die tiefe Hirnstimulation häufiger nachgefragt werden. Darüber hinaus tragen die avancierten Therapien zu einer wesentlichen Vereinfachung der häufig sehr komplizierten Medikamentenpläne von Parkinson- Patienten bei.

### **1.2.2 Kontinuierliche medikamentöse Therapie über Pumpen und Pflaster**

Alternativ zur oralen Levodopa- Therapie existieren verschiedene Methoden zur kontinuierlichen Applikation von dopaminergen Medikamenten. Apomorphin ist ein selektiver Agonist am D2-Rezeptor und wird subkutan injiziert. Über ein Pumpensystem ist eine kontinuierliche Applikation möglich. Die kontinuierliche subkutane Applikation von Apomorphin führt zu einer Verbesserung der Dyskinesien um etwa 60% und der Off- Phasen-Symptome um etwa 40% (12). Darüber hinaus werden hypokinetischen Fluktuationen im Tagesverlauf erheblich reduziert. Unter den Apomorphin- Infusionen treten jedoch nach einiger Zeit gehäuft kutane Irritationen und –verhärtungen auf, die unter Umständen zu einer Beendigung der Therapie führen können. Darüber hinaus kommt es nicht selten zu psychiatrischen Nebenwirkungen im Sinne eines dopaminergen Dysregulationssyndroms.

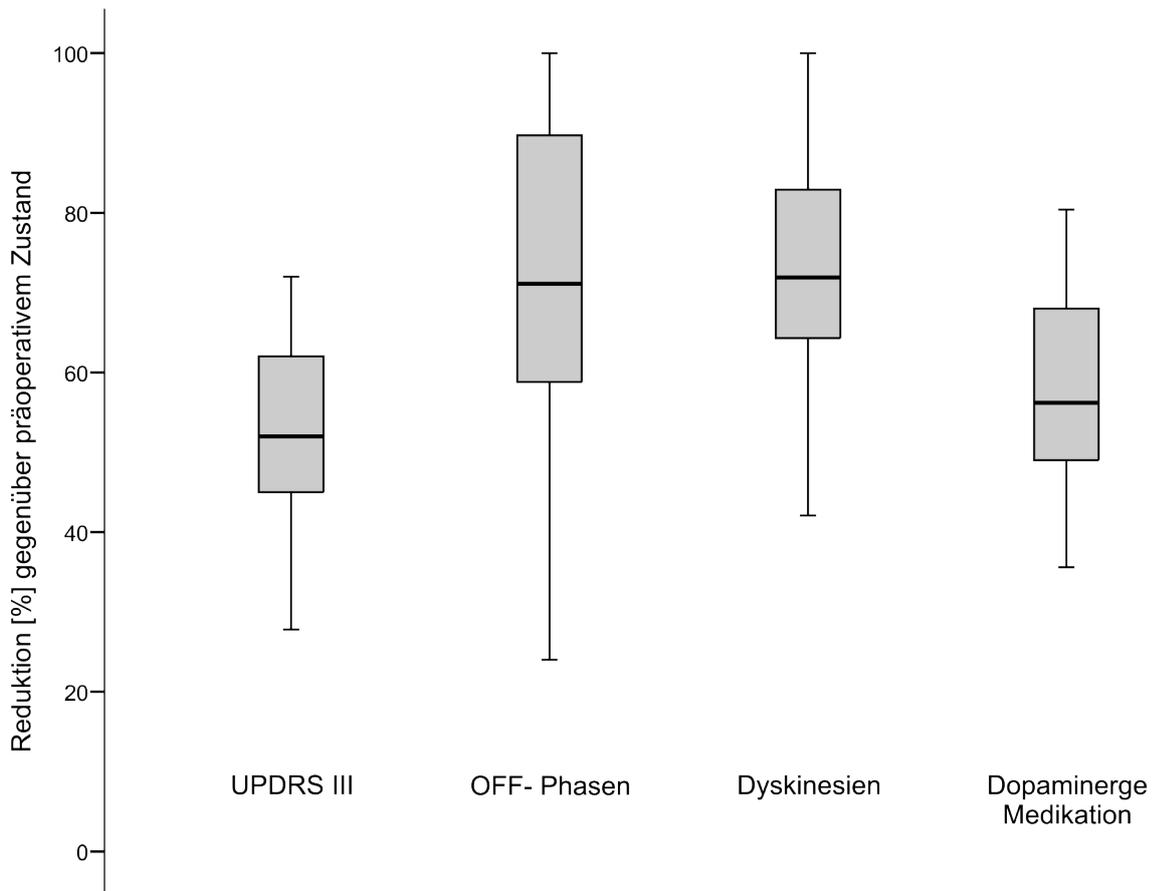
Weiterhin steht ein Levodopa-Präparat (Duodopa®) in Gel-Form zur Verfügung, welches über eine perkutane, endoskopisch angelegte Jejunum-Sonde appliziert wird. Diese Therapieform kann, im Vergleich zur oralen Therapie, in vielen Fällen eine gleichmäßigere Medikamentenwirkung bei weniger Wirkfluktuationen erreichen. Duodopa® führt im Vergleich zur konventionellen medikamentösen Therapie zu einer stärkeren Reduktion von Bewegungsschwankungen im Tagesverlauf (13, 14). Nachteile entstehen durch die Risiken bei der Sonden-Anlage, durch den pflegerischen Aufwand und logistische Probleme im

Zusammenhang mit der Lagerung des wärmeempfindlichen Medikamentes und der Größe der ständig mitzuführenden Pumpe.

Seit 2006 ist auf dem deutschen Markt zudem ein Rotigotin-Pflaster für eine kontinuierliche, transdermale Therapie mit dem Dopaminagonisten zugelassen. Darüber hinaus wird auch die kontinuierliche subkutane Injektion von Lisurid innerhalb von Studien angewendet.

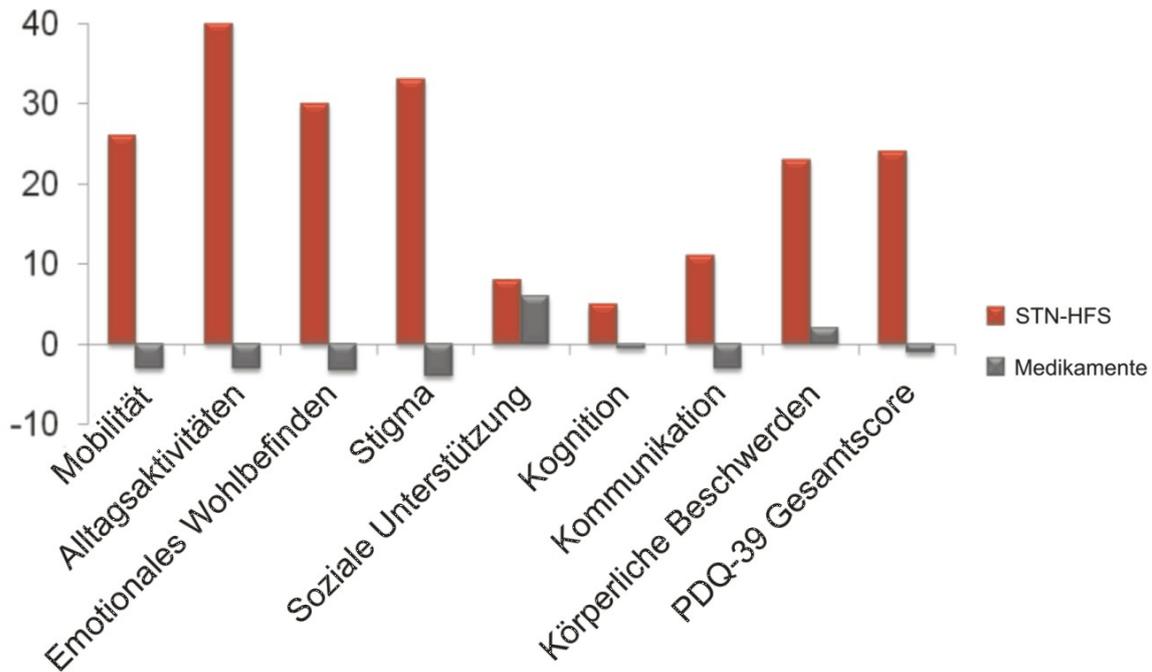
### **1.2.3 Tiefe Hirnstimulation**

In den 1980er Jahren konnte in tierexperimentellen Modellen nachgewiesen werden, dass das nigrostriatale dopaminerge Defizit beim Parkinson-Syndrom zu einer pathologischen Steigerung der Aktivität von Nervenzellen im STN und GPi führt (siehe Abb. 2). In Läsionsexperimenten konnte mittels operativer Destruktion dieser Kerngebiete eine Besserung der Parkinson-Symptomatik erzielt werden. Diese wichtige pathophysiologische Erkenntnis wurde mit der Entwicklung von implantierbaren Neurostimulationssystemen für die Parkinsontherapie auch klinisch relevant. Seit Anfang der 1990er Jahre werden Parkinson-Patienten Stimulationselektroden in den STN oder GPi implantiert. In vielen Studien konnte die Wirksamkeit insbesondere der STN- Stimulation dargestellt werden. In einer Metaanalyse (15) zeigte sich unter der STN- Stimulation, gemessen an der Verbesserung des motorischen Teils des Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS III), eine durchschnittliche Verbesserung der OFF- Phasen- Symptome um 52%. Dies entspricht in dem Kollektiv, der in die Studien eingeschlossenen Patienten, einer absoluten Reduktion des UPDRS III um 27,5 Punkte. Die durchschnittliche Reduktion der täglichen OFF- Phasen im Tagesverlauf lag bei 68%. Die Aktivitäten des Alltags verbesserten sich gegenüber dem präoperativen Zustand um 50%. Dyskinesien wurden um durchschnittlich 69% verringert, während gleichzeitig eine Reduktion der dopaminergen Antiparkinson- Medikamente um 56% beobachtet wurde (Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Klinische Ergebnisse der tiefen Hirnstimulation. Anhand einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die tiefe Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus zu einer Verbesserung des motorischen Teils des UPDRS um etwa 50% und der Off-Phasen im Tagesverlauf sowie der Dyskinesien um etwa 70% führt. Die dopaminerge Medikation konnte um etwa 50% reduziert werden. Modifiziert nach Kleiner-Fisman et al., 2006.

Gegenüber der rein medikamentösen Behandlung wurde ein Zugewinn an Lebensqualität und eine Reduktion der Wirkfluktuationen erreicht. Insgesamt findet man in Studien zur STN-Stimulation eine Verbesserung der Lebensqualität von 33,8% in den generischen Skalen und 60,5% in den krankheitsspezifischen Skalen. In der bisher einzigen größeren, randomisierten und kontrollierten Studie (156 Patienten), in welcher die STN-DBS mit einer optimierten medikamentösen Therapie verglichen wurde, zeigt sich eine Verbesserung des Gesamt-Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ- 39) um durchschnittlich 25%, wobei die Subscores Mobilität, Aktivitäten des Alltags, emotionales Wohlergehen, Stigmatisierung sowie körperliche Beschwerden besonders gut auf die Therapie ansprachen (16). Im Vergleich dazu konnte in der Vergleichsgruppe, welche mit einer optimierten medikamentösen Therapie behandelt wurde, keine Verbesserung der Lebensqualität nach einem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten erzielt werden (Abbildung 5).

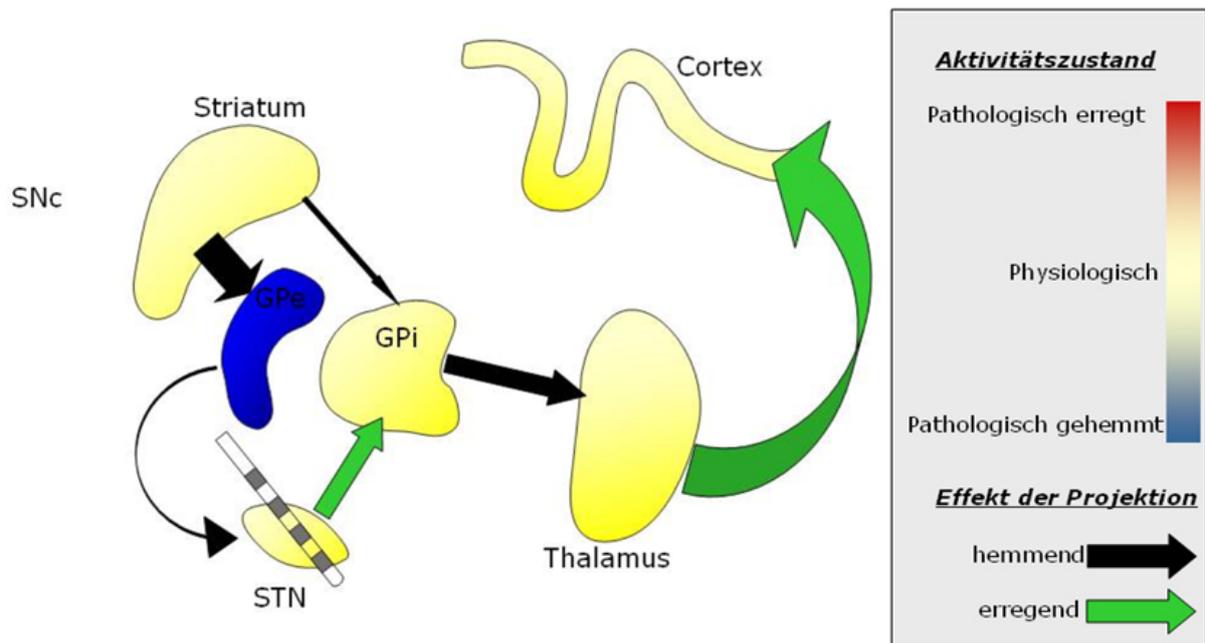


**Abbildung 5:** Verbesserung der Lebensqualität unter der STN- Stimulation (STN-HFS) mit Hilfe des PDQ- 39- Fragebogens. Während sich unter der medikamentösen Therapie keinerlei Verbesserung der Lebensqualität zeigt, kommt es unter der STN-HFS zu einer durchschnittlichen Verbesserung von 25%. Einige Unterdomänen wie Mobilität, Aktivitäten des Alltags, emotionales Wohlbefinden und Stigmatisierung sprechen besonders gut auf die Stimulation an.

Den positiven Effekten auf die motorischen Symptome und die Lebensqualität steht das Risiko eines operativen Eingriffes mit Implantation intrakranieller Sonden gegenüber.

#### 1.2.4 Wirkmechanismus der tiefen Hirnstimulation

Über die im Rahmen einer stereotaktisch geplanten Operation eingebrachten Stimulationselektroden wird ein elektrisches Hochfrequenz-Spannungsfeld erzeugt, welches die neuronale Aktivität im Zielgebiet der DBS hemmt. Die beim IPS pathologisch erhöhten Aktivitäten im STN und GPi sowie konsekutiv deren inhibierende Einflüsse auf den Thalamus werden reduziert. Über eine subkutan verlegte Kabelverbindung besteht eine Verbindung zu dem Impulsgenerator, welcher in der Subkutis der Subclavicular- Region implantiert wird. Die Stimulationsspannung, die Impulsbreite und die Stimulationsfrequenz können später transkutan über ein Programmiergerät angepasst werden. Weiterhin können die vier an der Mikroelektrode angebrachten Kontakte miteinander oder gegen die Kapsel der Elektrode verschaltet und so Größe und Form des elektrischen Feldes variiert werden.



**Abbildung 6:** Basalganglienkreislauf beim Parkinson-Patienten mit im STN einliegender Stimulationselektrode. Das Hochfrequenz-Spannungsfeld hemmt die Aktivität des STN und somit die exzitatorische Wirkung auf den GPi. In der Folge reduziert sich die Inhibition von Thalamus und Cortex.

### 1.3 Der Nucleus subthalamicus

#### 1.3.1 Anatomie und Somatotopie

Der STN stellt ein kleines mandelförmiges Kerngebiet dar, welches ein Volumen von etwa 158 mm<sup>3</sup> einnimmt. In der älteren Literatur wird der STN auch als Corpus Luysi (Luys-Körper) bezeichnet. Als Teil des Diencephalons wird die subthalamische Region während der Ontogenese vom Telencephalon überwachsen und schließlich vollständig davon umgeben. Der direkt angrenzende Globus pallidus wird nach lateral verdrängt und im entwickelten Hirn durch die Fasertrakte der Capsula interna anatomisch von der subthalamischen Region getrennt.

In Experimenten an Primaten konnten mittels Gabe axonaler Tracer pallidosubthalamische Faserverbindungen nachvollzogen und der STN so in drei verschiedene funktionelle Bereiche unterteilt werden (17). In den dorsalen Anteilen des Kernes mündeten Axone aus den sensomotorischen Arealen des GPe. Verbindungen zu limbischen Strukturen des Pallidums konnten in anterioren und medioventralen Bereichen des STN nachgewiesen werden. Medial und posteroventral fanden sich Projektionen aus assoziativen Bereichen des GPe. Durch Fusion von postmortem durchgeführten MRT-Aufnahmen und histopathologischen

Untersuchungen der jeweiligen Gehirne gelang einer Arbeitsgruppe um Yelnick die Erstellung eines dreidimensionalen Atlas der Basalganglienregion, welcher auch die funktionellen Untereinheiten des STN darstellt (18, 19).

### **1.3.2 Der STN im MRT**

Zur Beurteilung von Lage und Ausdehnung des Nucleus subthalamicus eignet sich die Magnetresonanztomographie (MRT). In T2-gewichteten MRT-Aufnahmen ist der STN als mandelförmige, hypointense Struktur im Zwischenhirn zu erkennen (20-23). Seine längste Ausdehnung in der axialen Ebene verläuft von anteromedial nach posterolateral. Die hypointense Darstellung des STN in T2-gewichteten MRT-Bildern ist vermutlich auf den hohen Eisengehalt der Kernregion zurückzuführen (24). Unmittelbar medial des STN liegt der Nucleus ruber, lateral die Fasern der Capsula interna. Ventral liegt die Substantia nigra, welche aufgrund ihres ähnlichen MRT-Signals und der unmittelbaren Nähe manchmal nur schwer vom STN abzugrenzen ist.

### **1.4 Zielpunktplanung und Implantation von Stimulationselektroden**

Üblicherweise verläuft die Zielpunktplanung für die Implantation von Stimulationselektroden in den STN in zwei Schritten ab (25). In dem ersten Schritt findet eine anatomische Zielpunktplanung mit den Zielpunktkoordinaten statt, die auf den Daten anatomischer stereotaktischer Atlanten beruhen. Zur anatomischen Zielpunktplanung wird in der Regel ein MRT verwendet. Innerhalb eines Schnitts des Bildmaterials wird der Zielpunkt anhand der Atlas-basierten Koordinaten festgelegt und ggf. anhand der direkten Visualisierung des Zielgebietes, z.B. aufgrund eines sehr breiten dritten Ventrikels, korrigiert. Die Bildgebung dient auch dazu, dass der Chirurg die Elektroden-Trajektorie so planen kann, dass auf dem Weg zum Zielpunkt Gefäße oder das Ventrikelsystem vermieden werden, um Komplikationen, v.a. in Form einer intrazerebralen Blutung, zu minimieren. Der zweite Schritt besteht in einer intraoperativen neurophysiologischen Zielpunktlokalisation und dient der Bestätigung der anatomischen Zielpunktplanung. Die neurophysiologische Zielpunktlokalisation erfolgt häufig über Mikroelektroden, welche vor der endgültigen Elektrode in das Zielgebiet vorgeschoben werden. Die Mikroelektroden bieten einerseits die Möglichkeit, die neuronale Aktivität innerhalb des Zielgebietes aufzuzeichnen. Andererseits kann man über die Mikroelektroden auch stimulieren und den Effekt der Stimulation am wachen Patienten überprüfen. Man wählt dasjenige Trajekt für die chronische Stimulation aus, welches den besten Effekt auf die Parkinsonsymptome und die geringsten Nebenwirkungen besitzt. An diese Position wird schließlich die Makroelektrode eingebracht.

## **1.5 Entwicklung der Fragestellung**

Bisher ist unklar, ob eine direkte Visualisierung des STN im T2-gewichteten Bild eingesetzt werden kann, um den Zielpunkt für die Stimulationselektrode präziser festzulegen und ein besseres postoperatives Ergebnis erzielen zu können. Dazu haben wir im präoperativen stereotaktischen MRT die Kerngrenzen des STN bestimmt und mit der Elektrodenlage im postoperativen MRT in Beziehung gesetzt. Die Position der Stimulationselektrode innerhalb des STN haben wir mit den Kurz- und Langzeitergebnissen der STN- Stimulation korreliert. Anhand der Ergebnisse dieser Studie soll die Frage geklärt werden, inwieweit die Lage der Elektrode innerhalb des MR- morphologisch definierten STN die Wirkung und Nebenwirkungen der Stimulation beeinflusst. Diese Studie soll einen Beitrag leisten, die Zielpunktplanung auf den individuellen Patienten anzupassen, um damit die Stimulationsergebnisse zu optimieren.

## **2 Materialien und Methoden**

### **2.1 Präoperative klinische Untersuchung und Eigenschaften der eingeschlossenen Patienten**

Es wurden 35 Patienten mit einem Levodopa- sensitiven Morbus Parkinson in die Studie eingeschlossen. Die Diagnose eines Morbus Parkinson wurde anhand der Kriterien der „United Kingdom Parkinson’s Disease brain bank“ gestellt. Alle untersuchten Patienten wurden aufgrund motorischer Parkinson-Symptome mit hypo- oder hyperkinetischen Fluktuationen durch eine beidseitige STN- Stimulation behandelt. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von mindestens 36 Monate nach Implantation der Stimulationselektroden beobachtet.

Präoperativ wurden alle Patienten in einem Levodopa- Test untersucht. Die Untersuchung wurde in einem standardisierten Verfahren von speziell geschultem, medizinischem Personal durchgeführt und zur späteren Reevaluation videodokumentiert. Die Patienten wurden zunächst im medikamentösen Off- Zustand untersucht, welcher idealerweise, nach übereinstimmender Meinung von Patient und Arzt, dem schlechtesten Off- Zustand des Patienten entsprechen soll. Dazu wurden 12 Stunden vor der Untersuchung alle Levodopa- Präparate abgesetzt. Bereits einige Tage vor der Untersuchung wurden Dopaminagonisten in Abhängigkeit von ihrer Halbwertszeit abgesetzt. Im Off- Phasen- Zustand wurden der UPDRS III sowie der Hoehn und Yahr- Score erhoben. Zur Beurteilung des präoperativen Ansprechens auf Levodopa wurde den Patienten die 1,5-fache Dosis ihrer üblichen

Morgendosis als schnelllösliches Levodopa (Madopar LT®) verabreicht. Der UPDRS sowie der Hoehn und Yahr- Score wurden bestimmt, nachdem die Patienten etwa 30- 45 Minuten nach Einnahme des Levodopa- Präparates ihren bestmöglichen motorischen Zustand erreicht hatten.

Die sogenannte Levodopa- Äquivalenzdosis wurde anhand der in der Literatur erhältlichen Umrechnungswerte bestimmt (siehe Tabelle 1). Die Levodopa- Äquivalenzdosis wird verwendet, um die Wirksamkeit eines Dopaminagonisten in Bezug zur Wirksamkeit des Standardmedikaments Levodopa zu setzen.

<b>Medikament</b>	<b>Äquivalenzdosis zu 100mg Levodopa</b>
L-Dopa	100 mg
Apomorphin	3- 5 mg (40- 50 µg/kg)
Bromocriptin	10- 15 mg
Cabergolin	1,5- 2 mg
α-Dihydroergocriptin	20- 40 mg
Lisurid	1 mg
Pergolid	1 mg
Pramipexol	0,7- 1 mg
Piribedil	60- 90 mg
Ropinirol	3- 5 mg
Rotigotin	4 mg/24 h

**Tabelle 1:** Äquivalenzdosen verschiedener Parkinson-Medikamente zu Levodopa 100 mg (Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2008)

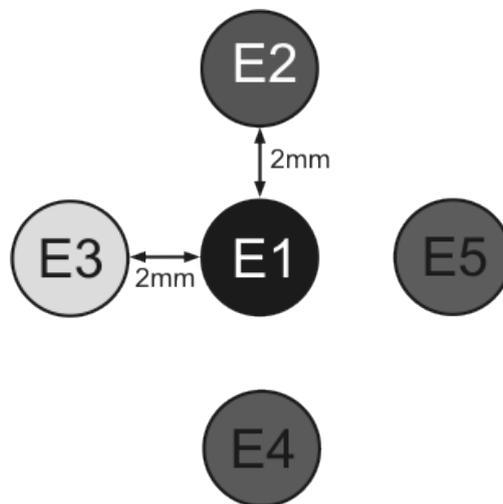
Zum Operationszeitpunkt betrug das durchschnittliche Lebensalter ( $\pm$  Standardabweichung)  $59,2 \pm 9,4$  Jahre, die durchschnittliche Erkrankungsdauer  $14,7 \pm 5,0$  Jahre. Die präoperative tägliche Levodopa-Äquivalenzdosis betrug  $1034 \pm 450$  mg. Im standardisierten präoperativen Levodopatest zeigten die Patienten im Off- Zustand einen UPDRS III- Wert von  $45,1 \pm 14,4$  Punkten, im On- Zustand von  $17,9 \pm 8,2$  Punkten. Der durchschnittliche Wert im Hoehn und Yahr Score betrug im Off- Zustand  $3,5 \pm 1,2$  Punkte, im On- Zustand  $1,4 \pm 0,6$ .

## 2.2 Operativer Eingriff: Zielpunktbestimmung und Elektrodenimplantation

Am Tag des operativen Eingriffs wurde allen Patienten in Intubationsnarkose ein stereotaktischer Ring (Zamoran-Dujovny open ceramic version, Stryker-Leibinger, Freiburg, Deutschland) angepasst. Im Anschluss wurde eine stereotaktische MRT- Bildgebung (Magnetom Vision 1,5 Tesla, Siemens, Erlangen, Deutschland) mit Gadolinium- unterstützten T1- und T2 Sequenzen durchgeführt (Spezifikationen der T2-Sequenz: Axiale Schichten, 3mm Schichtdicke, Matrix 256 x 256, TR 3000,0 msec, 2 acquisitions, TA 25:40 min, FV 250 mm).

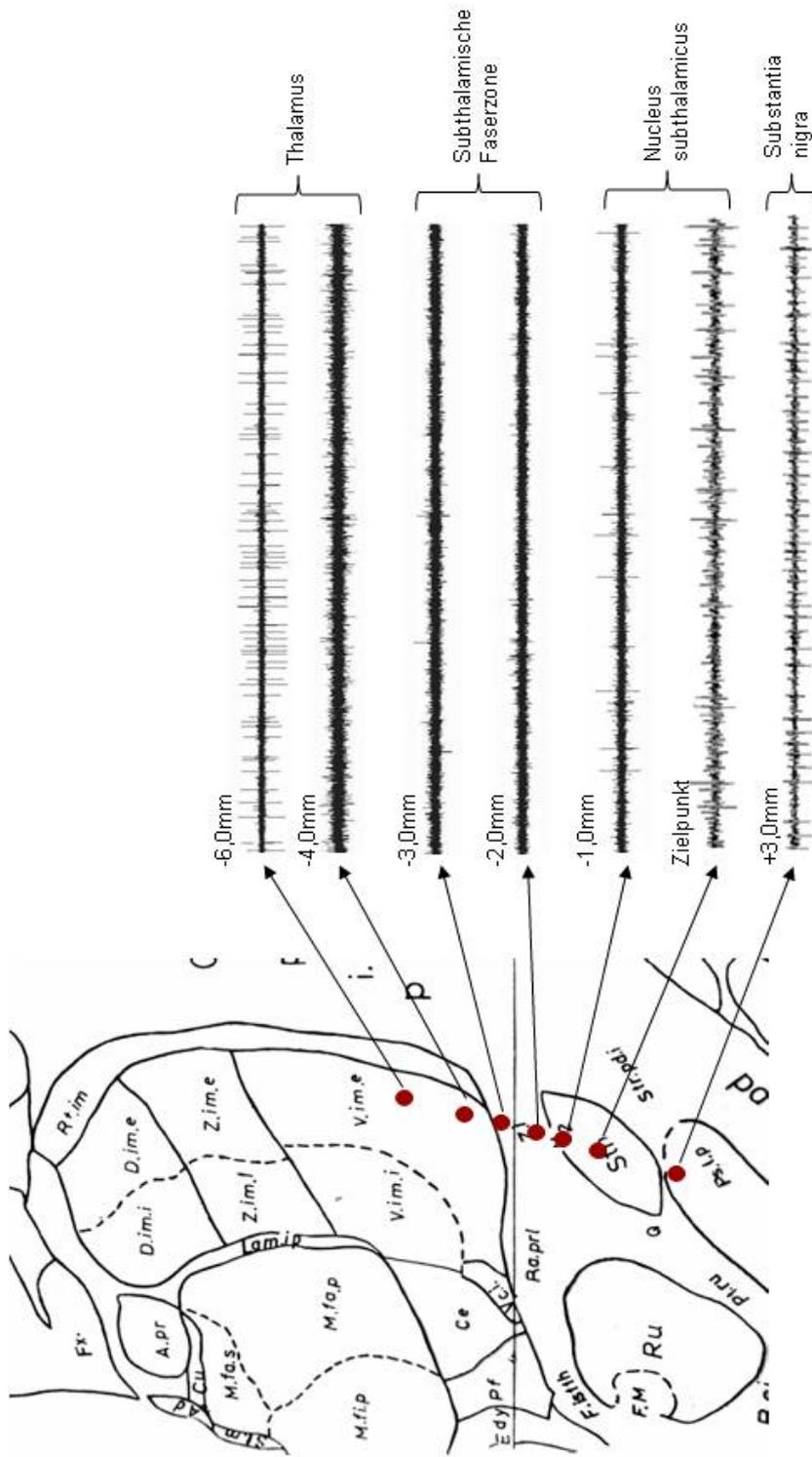
Die Zielpunktkoordinaten für die STN- THS wurden, wie bei stereotaktischen Verfahren üblich, in Bezug auf den Mittelpunkt (midACPC) der Verbindungslinie zwischen anteriorer (AC) und posteriorer Kommissur (PC) bestimmt. Die x-, y- und z-Koordinaten, ausgehend von midACPC, betragen in mm 12, -3, -3. Die Zugangswege der Elektroden wurden zur Vermeidung einer Schädigung von Gefäßen, Sulci und Ventrikeln mit Hilfe der Gadolinium- unterstützten T1-Sequenzen geplant (Brainlab, Feldkirchen, Deutschland).

Zur intraoperativen Ableitung und Stimulation wurden maximal 5 Mikroelektroden (MEAS, Stryker-Leibinger) in einer „Ben-gun“ Konfiguration (eine zentrale Elektrode, umgeben von bis zu vier Weiteren 2,3 mm anterior, posterior, medial und lateral, siehe Abbildung 7) eingeführt.



**Abbildung 7:** Schematische Darstellung der „Ben-gun“-Konfiguration der 5 Mikroelektroden zur intraoperativen Ableitung.

Die Ableitung von charakteristischer neuronaler STN- Aktivität wurde zur näheren Eingrenzung des Zielpunktes für die Implantation der Makroelektrode (Model 3389, Medtronic, Minneapolis, MN) herangezogen (Abbildung 8).



**Abbildung 8:** Darstellung der typischen intraoperativen Ableitungen beim Vorschieben der Mikroelektroden innerhalb des Zielgebietes. Die Millimeter-Angaben oberhalb der Zellaufleitung geben die Entfernung vom Zielpunkt an. Positive Werte bezeichnen eine Position oberhalb des Zielpunktes, negative Werte unterhalb des Zielpunktes. Rechts neben den Mikroelektrodenableitungen ist jeweils die damit assoziierte anatomische Region angegeben, innerhalb der die Ableitungen aufgenommen wurden.

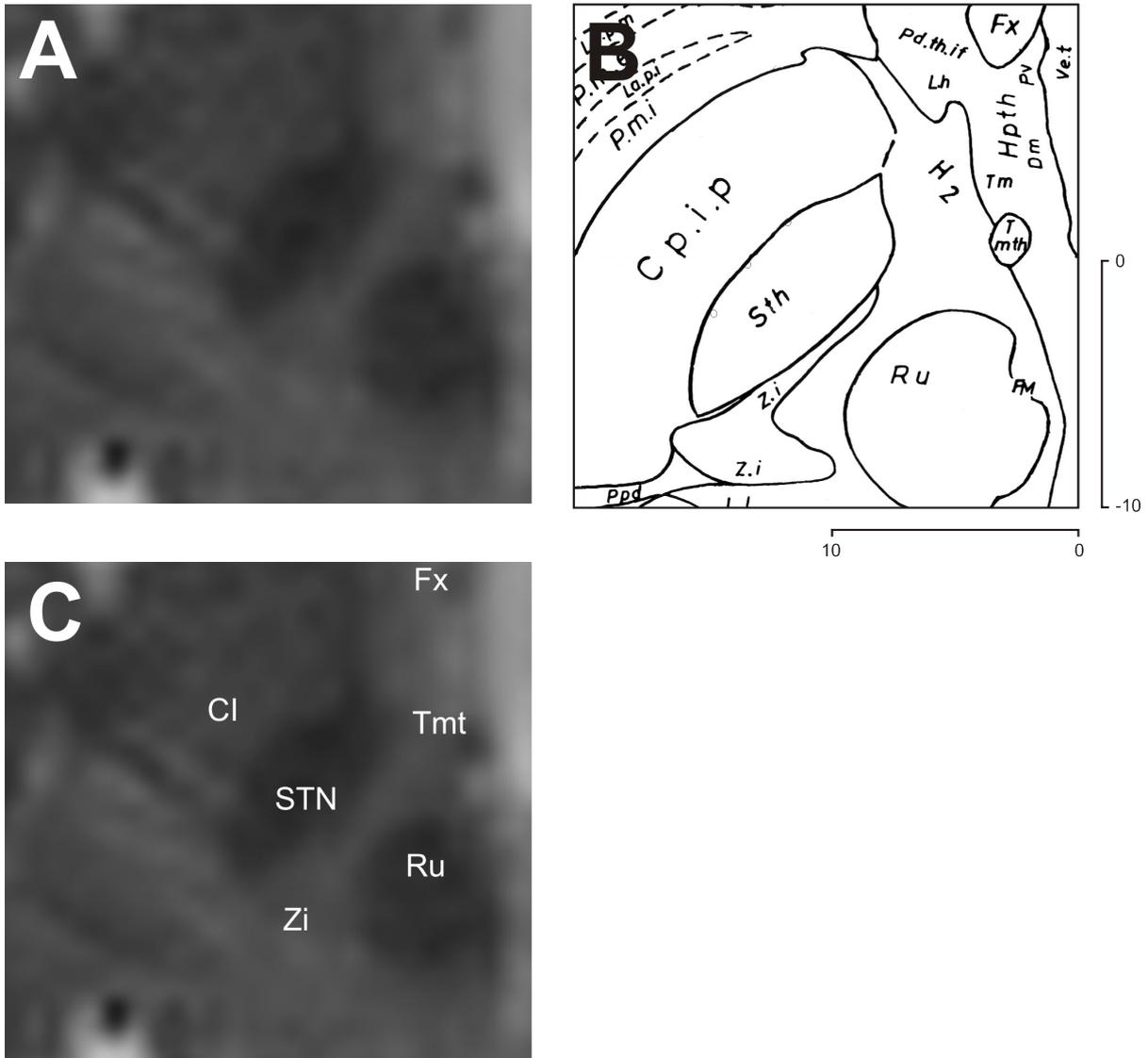
### **2.3 Postoperative Bestimmung der Elektrodenlage im stereotaktischen Raum**

Zur Bestimmung der tatsächlichen Position der Makroelektrode in Beziehung zum midACPC-Punkt wurden postoperativ MRT- Bilder mit bereits implantierter Stimulationselektrode angefertigt. Diese Bilder wurden mit den präoperativen, stereotaktischen Bildern auf Grundlage eines spezifischen Algorithmus, der sog. „landmark-based fusion“, fusioniert. Dieses Verfahren beruht darauf, dass bestimmte anatomische Strukturen in den prä- und postoperativen Sequenzen übereinander gelegt werden, was eine präzise Fusionierung der MRT- Sequenzen ermöglicht. In diesen fusionierten MRT- Bildern konnte schließlich die Position der Elektroden bzw. der einzelnen vier Kontakte innerhalb des stereotaktischen Raums ausgemessen werden.

### **2.4 Bestimmung der Kerngrenzen des Nucleus subthalamicus**

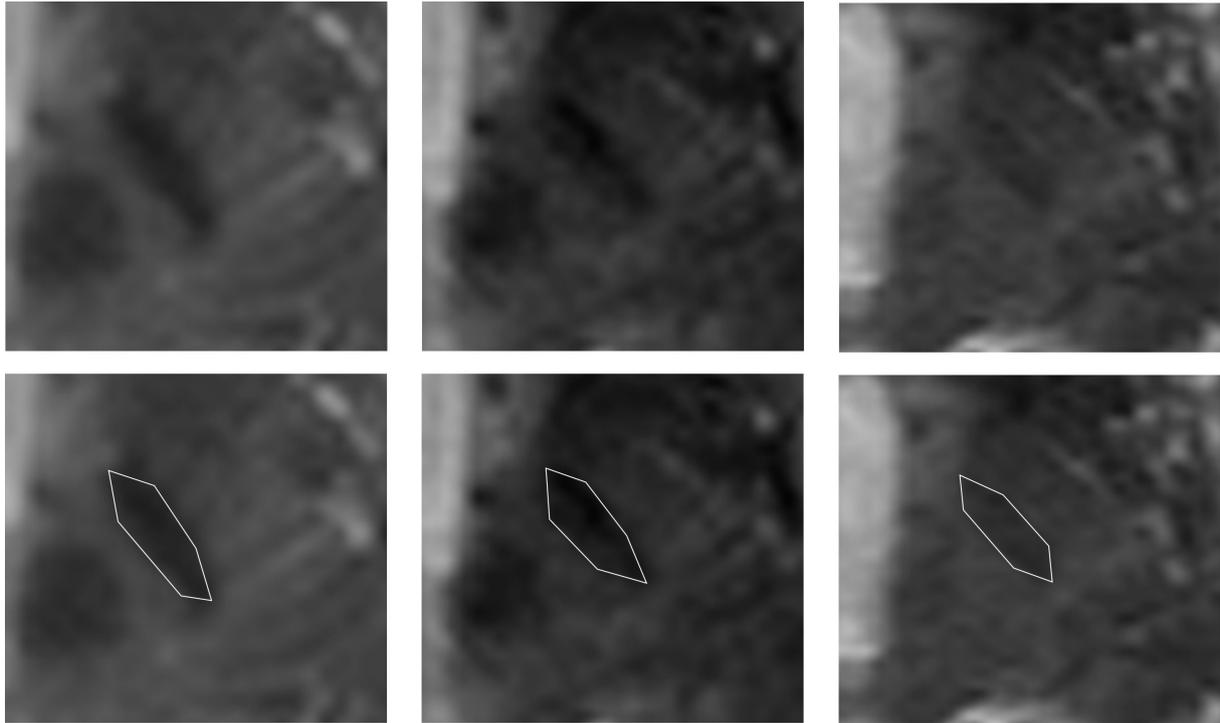
Zur Bestimmung der Kerngrenzen des Nucleus subthalamicus wurde in den präoperativen stereotaktischen T2- gewichteten- MRT- Bilder das Kerngebiet beidseits als hypointense Struktur in der Ebene des Zielpunktes (3 mm unter midACPC) definiert. Auch andere wichtige anatomische Strukturen ließen sich innerhalb des subthalamischen Areals in der Regel gut definieren. Dazu gehören als hypointense Strukturen der Nucleus ruber, welcher posteromedial vom STN liegt, der Tractus mamillothalamicus (anteromedial) sowie der Fornix (anteromedial), als iso- oder hyperintense Strukturen konnten in aller Regel die Zona incerta (unmittelbar posteromedial vom STN) sowie die Capsula interna (unmittelbar lateral vom STN) nachgewiesen werden (Abbildung 9).

Der Bildkontrast wurde zur bestmöglichen Differenzierung zwischen hypointensem STN und Umgebung individuell angepasst.



**Abbildung 9:** *MRT-Darstellung eines rechtsseitigen Nucleus subthalamicus (STN) (A). Mit Beschriftung der umgebenden Strukturen (C). Medial liegt der nucleus ruber (Ru), posteromedial die Zona incerta (ZI) und lateral die Fasern der Capsula interna (CI). Darstellung der Region aus dem Schaltenbrand-Wahren Atlas (B).*

Im Anschluss wurden die stereotaktischen x, y und z- Koordinaten der anterioren, anteromedialen, anterolateralen, lateralen, medialen, posterioren, posteromedialen und posterolateralen Kerngrenze bestimmt. Dadurch wurde jeder einzelne STN durch eine Wolke von 6 Punkten definiert.



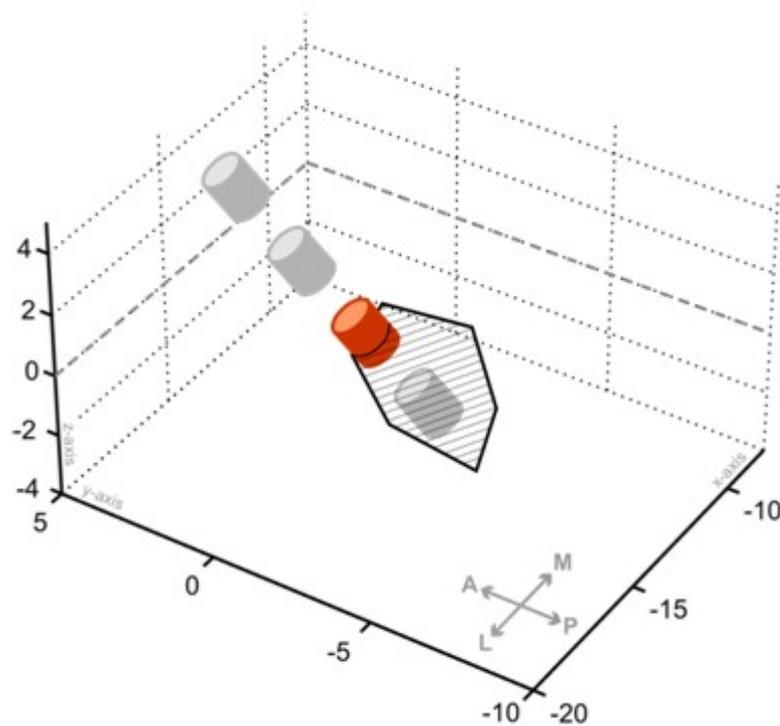
**Abbildung 10:** Ausschnitte aus den zur Messung herangezogenen präoperativen axialen MRT-Bildern (T2). Dargestellt ist der linke STN von drei eingeschlossenen Patienten.

## 2.5 Unterteilung des STN in Quadranten

Innerhalb jedes auf diese Weise vermessenen STN wurde eine Längsachse durch die Verbindung zwischen dem anterioren und posterioren Punkt der Kerngrenze definiert. Durch eine senkrecht dazu stehende und durch den Mittelpunkt der Längsachse laufende Gerade wurde die Querachse festgelegt. Der Schnittpunkt zwischen der Längs- und Querachse wurde als Mittelpunkt des STN definiert. Die beiden Achsen teilten den STN in vier Quadranten (anterolateral, posterolateral, anteromedial, posteromedial).

## 2.6 Projektion des aktiven Kontaktes in den STN

Mittels einer selbst programmierten Matlab- Routine (MathWorks, Natick, NJ, USA) wurden individuell in jedes definierte Kerngebiet die dazu gehörigen Elektroden projiziert (Abbildung). Patienten, bei denen der aktive Kontakt in der z-Ebene mehr als 1,5 mm dorsal oder ventral von der Ebene der definierten STN- Kerngrenze (3 mm unterhalb der ACPC-Linie) abwich, wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen (n=5).



**Abbildung 11:** Projektion der Stimulationselektrode in den Umriss des STN anhand prä- und postoperativ vermessener, stereotaktischer Daten mittels Matlab-Routine.

Zwischen den einzelnen Kernen bestanden Unterschiede in der Länge der Längs- und Querachse. Um eine einheitliche Auswertung aller Patienten zu ermöglichen, wurden die relativen Positionen des aktiven Kontakts innerhalb des jeweiligen Kerngebietes bestimmt. Dazu wurden die Längs- und die Querachse auf Werte zwischen 1 und -1 normiert. Auf der Längsachse bezeichnete der Wert 1 den anterioren Punkt, der Wert -1 den posterioren Punkt, der Wert 0 den Schnittpunkt zwischen der Längs- und Querachse. Auf der Querachse bezeichnete entsprechend der Wert 1 den lateralen und -1 den medialen Punkt, während 0 wieder den Schnittpunkt zwischen Quer- und Längsachse darstellte. So konnte jeder aktive Kontakt durch zwei Werte zwischen -1 und 1 in seiner relativen Position zur Längs- und Querachse definiert werden.

Basierend auf den ermittelten Kerngrenzen aller 30 Patienten, die in die Untersuchung eingeschlossen wurden (entsprechend 60 STN- Kerngebiete), wurden die Mittelwerte der 8 Punkte, mit denen das Kerngebiet definiert wurde, berechnet. Um eine gemeinsame Auswertung der linkshirnigen und rechtshirnigen Kerngebiete zu ermöglichen, wurden die negativen x- Werte der linkshirnigen stereotaktischen Koordinaten in positive Werte umgewandelt. Anhand dieser Mittelwerte wurde ein standardisierter STN konstruiert und dessen normierte Längs- und Querachse definiert.

Anhand ihrer zuvor am individuellen STN ermittelten relativen Position wurden die aktiven Kontakte auf den standardisierten STN projiziert. Um eine gemeinsame Projektion der links- und rechtsseitigen Elektroden zu ermöglichen, wurden auch hier wieder die negativen X-Koordinaten der linkshirnigen Elektroden in positive umgewandelt und somit die linksseitigen Elektroden zur rechten Seite übertragen. So konnten die aktiven Kontakte, entsprechend ihrer Lokalisation innerhalb des standardisierten STN, einem der vier Quadranten (anterolateral, posterolateral, anteromedial, posteromedial) zugeordnet werden.

## **2.7 Klinische Evaluation nach Implantation der Stimulationselektroden**

Für jeden aktiven Kontakt wurde die prozentuale Verbesserung des lateralisierten UPDRS III für die kontralaterale Körperseite 6 Monate und 3 Jahre postoperativ im Vergleich zu den präoperativen Werten im medikamentösen Off bestimmt. Der lateralisierte UPDRS III umfasste folgende Items: Tremor (Item 20, 21), Rigor (Item 22) und Bradykinese (Item 23, 24, 25, 26).

Im Durchschnitt drei bis fünf Tage nach Implantation der Stimulationselektroden wurden die Amplitudenwerte (in V) festgestellt, bei denen es zu einer Kontraktion der Muskulatur kontralateral zur untersuchten Elektrode oder einer Sprechstörung im Sinne einer Dysarthrie kam. Kontraktionen waren am häufigsten im Bereich der kontralateralen Gesichts- oder Handmuskulatur zu beobachten. Diese Nebenwirkungen werden durch Diffusion des elektrischen Stroms in die Capsula interna ausgelöst und daher auch als „Kapseleffekte“ bezeichnet. Bei Evaluation der Grenzwerte für Kapseleffekte lag die Impulsbreite bei 60 $\mu$ s, die Stimulationsfrequenz bei 130 Hz.

## **2.8 Verwendete statistische Verfahren**

Um den Einfluss unterschiedlicher klinischer Faktoren auf die prozentuale Verbesserung des lateralisierten UPDRS III zu untersuchen, wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit folgenden Faktoren durchgeführt: Alter der Patienten, Krankheitsdauer, präoperativer lateralisierte UPDRS Motorscore im medikamentösen Off-Zustand, präoperatives Ansprechen auf Levodopa im lateralisierten UPDRS III, relative Position des aktiven Kontaktes auf der Längs- und Querachse.

In einem zweiten Schritt wurde eine Pearson-Korrelationsanalyse zwischen der relativen Position des aktiven Kontaktes auf der Längs- und Querachse sowie der prozentualen Verbesserung des lateralisierten UPDRS III durchgeführt. Darüber hinaus wurde die mittlere prozentuale Verbesserung des lateralisierten UPDRS III für die aktiven Kontakte innerhalb der vier Quadranten berechnet.

In einem dritten Schritt wurde für jeden einzelnen Patienten der gesamte UPDRS III- Score in Beziehung zur Lage der aktiven Kontakte innerhalb der Quadranten des rechten und linken STN in Beziehung gesetzt. Entsprechend wurden drei Gruppen gebildet: Gruppe 1 mit zwei aktiven Kontakten innerhalb eines lateralen (antero- oder postlateralen) Quadranten, Gruppe 2 mit aktiven Kontakten innerhalb eines medialen und lateralen Quadranten und Gruppe 3 mit jeweils einem aktiven Kontakt innerhalb eines medialen (anterio- oder posteromedialen) Quadranten. Es wurden jeweils die Mittelwerte der prozentualen Verbesserung des gesamten UPDRS III für diese drei Gruppen berechnet.

Die Normalverteilung der Daten wurde mit Hilfe des Kolmogorov- Smirnov- Tests geprüft. Alle Daten zeigten eine Normalverteilung. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen wurden mit Hilfe eines t- Student's- Test geprüft. Zur Überprüfung signifikanter Unterschiede zwischen mehreren abhängigen Variablen wurde eine „analysis of variance“ (ANOVA) durchgeführt. Das Signifikanz- Niveau wurde auf  $P < 0,05$  festgelegt.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Einfluss der Position des aktiven Kontaktes innerhalb des STN und anderer Variablen auf die Verbesserung des lateralisierten UPDRS III**

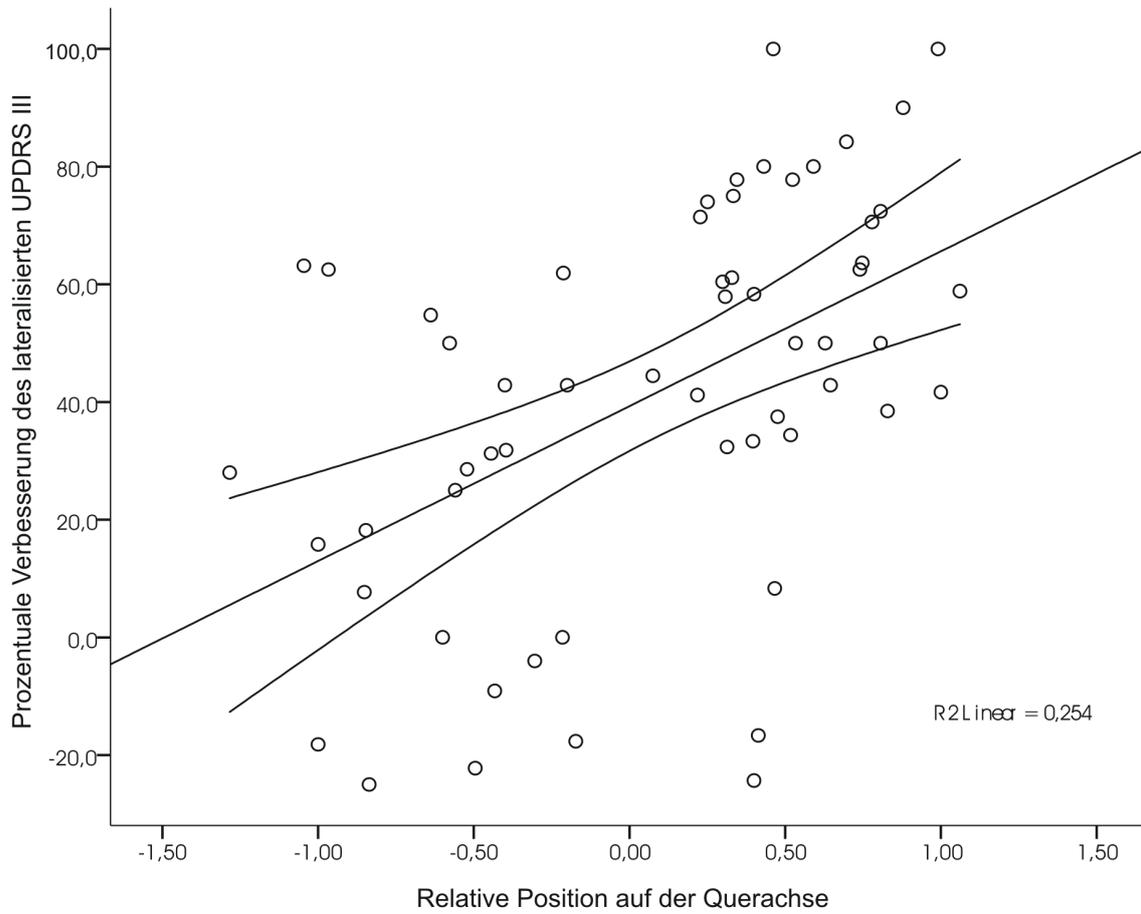
##### **3.1.1 Ergebnisse nach 6 Monaten**

Um herauszufinden, welche Variablen die Verbesserung des lateralisierten UPDRS III beeinflussen, wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) durchgeführt. In die Analyse flossen als unabhängige Variablen das Alter der Patienten, die Krankheitsdauer, der präoperative UPDRS III im medikamentösen Off- Zustand sowie das Ansprechen der motorischen Symptome im präoperativen Levodopa- Test ein. Weitere unabhängige Variablen, die die Position des aktiven Kontaktes innerhalb des STN beschrieben, waren die relative Position des aktiven Kontaktes auf der Längsachse sowie der Querachse des individuell vermessenen Kerngebietes. Die ANCOVA zeigte, dass ausschließlich die relative Position des aktiven Kontaktes auf der Querachse signifikant auf die prozentuale Verbesserung des lateralisierten UPDRS III Einfluss nahm ( $F(1,6)=14,012$ ,  $P < 0,0001$ ). Die anderen Patienten- assoziierten Variablen, sowie die relative Position auf der Längsachse, hatten keinerlei Einfluss auf die Verbesserung des lateralisierten UPDRS III (siehe Tabelle 2).

Quelle	F (1,6)	P
Alter	0,342	0,561
Krankheitsdauer	1,460	0,233
Präoperativer UPDRS III im medikamentösen Off	0,075	0,785
Verbesserung UPDRS III (%) präoperativ	1,304	0,259
Relative Position Längsachse	0,042	0,838
Relative Position Querachse	14,012	0,000

**Tabelle 2:** ANCOVA- Analyse zum Einfluss unterschiedlicher unabhängiger Variablen auf die prozentuale Verbesserung des lateralisierten UPDRS III nach sechs Monaten. Als unabhängige Variablen wurden Alter der Patienten, Krankheitsdauer, präoperativer UPDRS III im medikamentösen Off- Zustand, Ansprechen der motorischen Symptome im präoperativen Levodopa- Test, relative Position des aktiven Kontaktes auf der Längsachse sowie der Querachse des STN eingesetzt.

Eine Korrelationsanalyse nach Pearson zeigte eine signifikante Korrelation zwischen der Verbesserung des lateralisierten UPDRS III mit der relativen Position des aktiven Kontaktes auf der Querachse des STN (0,503,  $P < 0,0001$ ). Entsprechend zeigte sich in der Darstellung des Streudiagramms eine lineare Abhängigkeit zwischen der Position des aktiven Kontaktes auf der Querachse und der Verbesserung des lateralisierten UPDRS III. Je weiter lateral der Kontakt auf der Querachse positioniert war, desto besser war die prozentuale Verbesserung des lateralisierten UPDRS III (siehe Abbildung X). Der  $R^2$ - Wert lag bei 0,254. Dies bedeutet, dass 25,4% der Verbesserung des lateralisierten UPDRS auf die Positionierung des aktiven Kontaktes auf der Querachse zurückzuführen war.



**Abbildung 12:** Es zeigt sich eine lineare Abhängigkeit zwischen der relativen Position des aktiven Kontaktes auf der Querachse des normierten STN und der Verbesserung im UPDRS III nach 6 Monaten. Weiter lateral gelegene Stimulationkontakte innerhalb des STN bewirkten eine deutlichere Verbesserung.

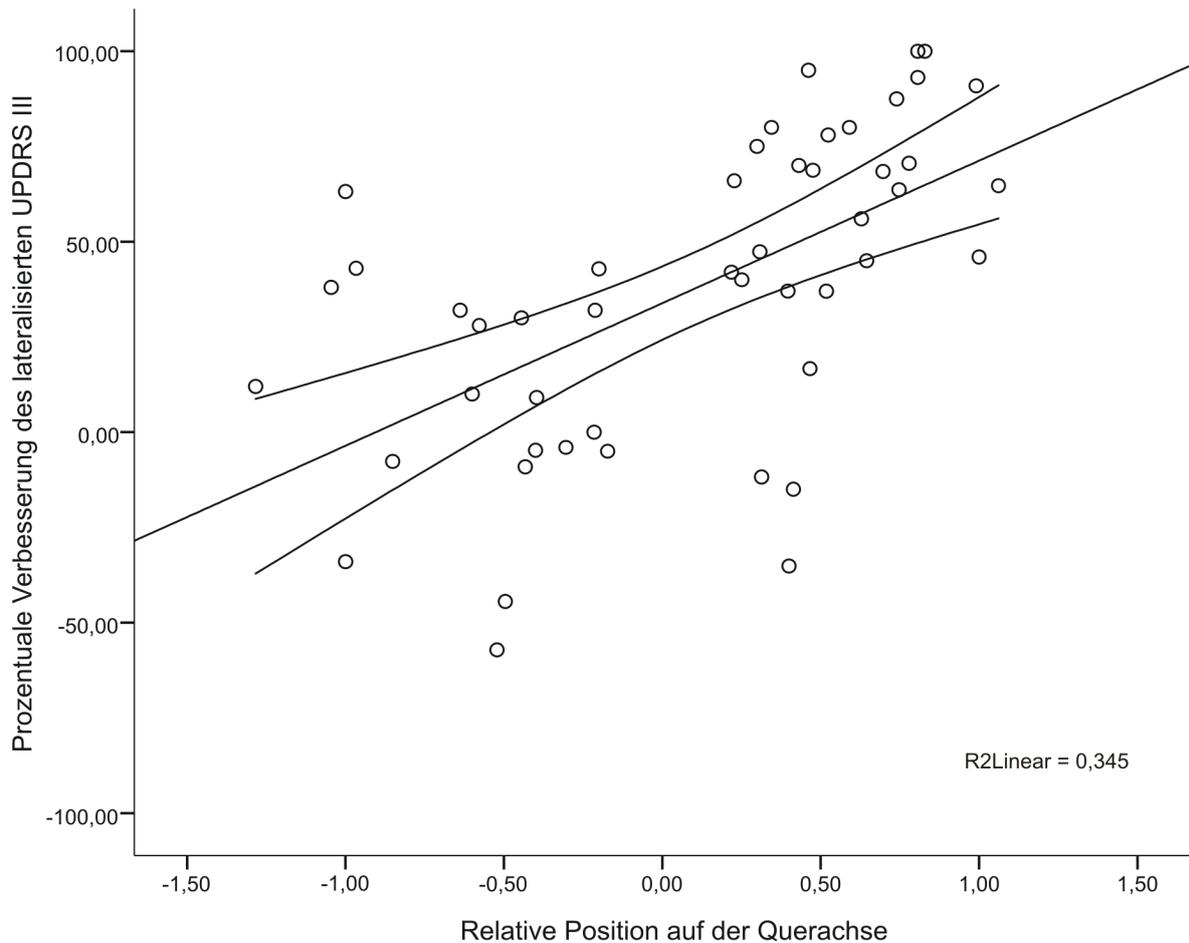
### 3.1.2 Ergebnisse nach 36 Monaten

Um den Einfluss der Position des aktiven Kontaktes innerhalb des STN und anderer Variablen auf den lateralisierten UPDRS III nach 36 Monaten zu untersuchen, führten wir ebenfalls eine ANCOVA durch. Unabhängige Variablen waren wiederum Alter der Patienten, Krankheitsdauer, der präoperative UPDRS III- Wert im medikamentösen Off- Zustand, das prozentuale Ansprechen der motorischen Symptome im präoperativen Levodopa- Test sowie die relative Position des aktiven Kontaktes auf der Längs- sowie der Querachse des individuell vermessenen STN. Die Ergebnisse der Analyse finden sich in Tabelle 3. Demnach war auch hier die relative Position des aktiven Kontakts auf der Querachse die einzige Variable, welche signifikant auf die Veränderung des UPDRS III Einfluss nahm.

	<b>F (1,6)</b>	<b>P</b>
<b>Alter</b>	0,002	0,969
<b>Krankheitsdauer</b>	0,023	0,879
<b>Präoperativer UPDRS III im medikamentösen Off</b>	0,192	0,663
<b>Verbesserung UPDRS III (%) präoperativ</b>	1,201	0,251
<b>Relative Position Längsachse</b>	0,204	0,654
<b>Relative Position Querachse</b>	18,655	0,0001

**Tabelle 3:** ANCOVA- Analyse zum Einfluss unterschiedlicher unabhängiger Variablen auf die prozentuale Verbesserung des lateralisierten UPDRS III nach 36 Monaten. Als unabhängige Variablen wurden Alter der Patienten, Krankheitsdauer, präoperativer UPDRS III im medikamentösen Off- Zustand, Ansprechen der motorischen Symptome im präoperativen Levodopa- Test, relative Position des aktiven Kontaktes auf der Längsachse sowie der Querachse des STN eingesetzt.

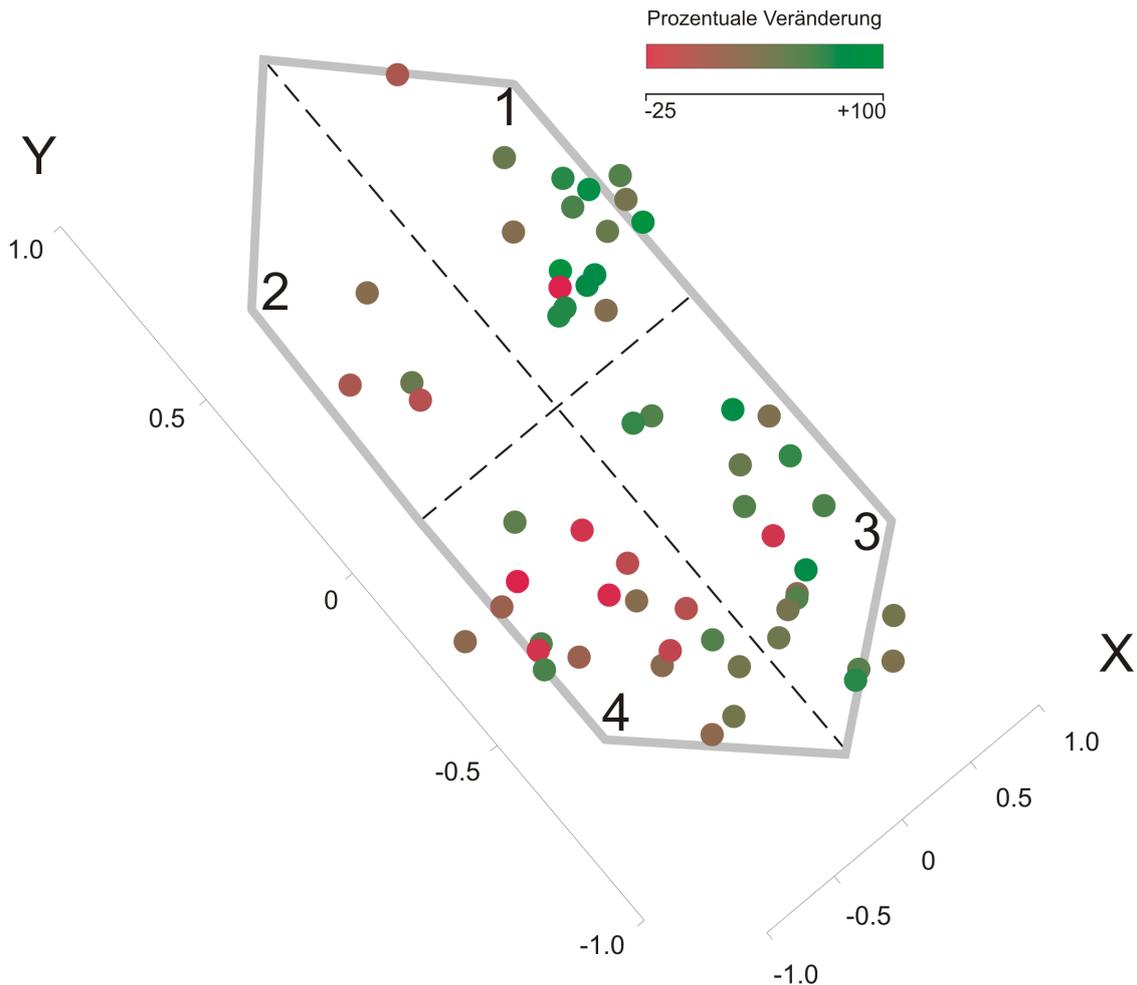
Die Pearson- Analyse zeigte wiederum eine signifikante Korrelation zwischen der relativen Position auf der Querachse und Verbesserung des lateralisierten UPDRS III. Entsprechend zeigte sich im Streudiagramm ein linearer Zusammenhang zwischen diesen beiden Variablen.



**Abbildung 13:** Auch 36 Monate postoperativ korreliert ein weiter lateral gelegener Stimulationsort mit besseren Ergebnissen im UPDRS III.

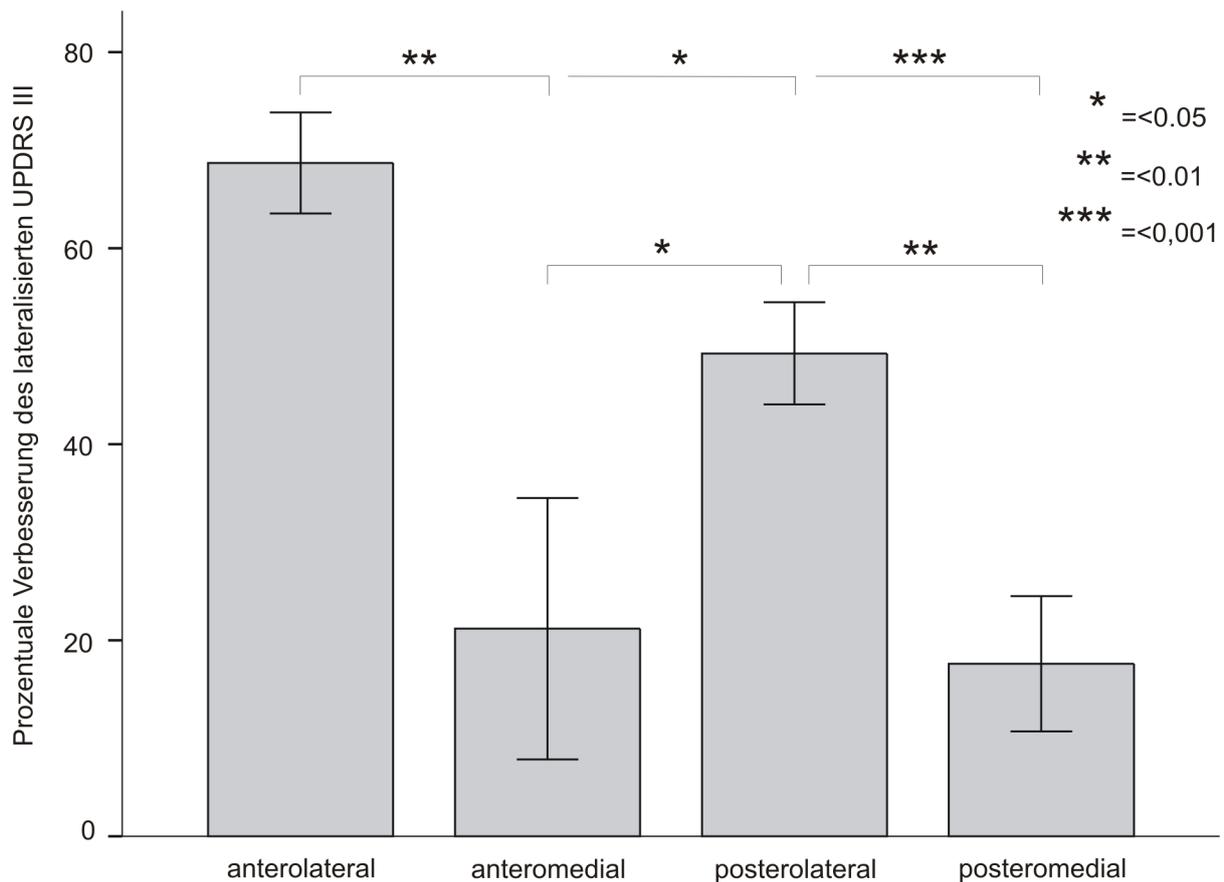
### 3.1.3 Einfluss der Position des aktiven Kontaktes innerhalb der STN- Quadranten auf den lateralisierten UPDRS III

Der Nucleus subthalamicus wurde entlang der Querachse geometrisch in vier Quadranten unterteilt. Die Quadranten wurden auf Grundlage ihrer Orientierung im Raum als anterolateraler, anteromedialer, posterolateraler und posteromedialer Quadrant bezeichnet. Die aktiven Kontakte wurden entsprechend ihrer Position im STN jeweils einem der vier Quadranten zugeordnet. 15 der insgesamt 60 analysierten aktiven Kontakte lagen im anterolateralen, 6 im anteromedialen, 21 im posterolateralen und 18 im posteromedialen Quadranten. Die Projektion der prozentualen Verbesserung der jeweiligen Kontakte nach sechs Monaten auf den normierten STN (siehe Abbildung 14) zeigte, dass der Effekt auf den lateralisierten UPDRS III umso besser war, je weiter lateral die Elektroden innerhalb des Kerngebietes positioniert waren.



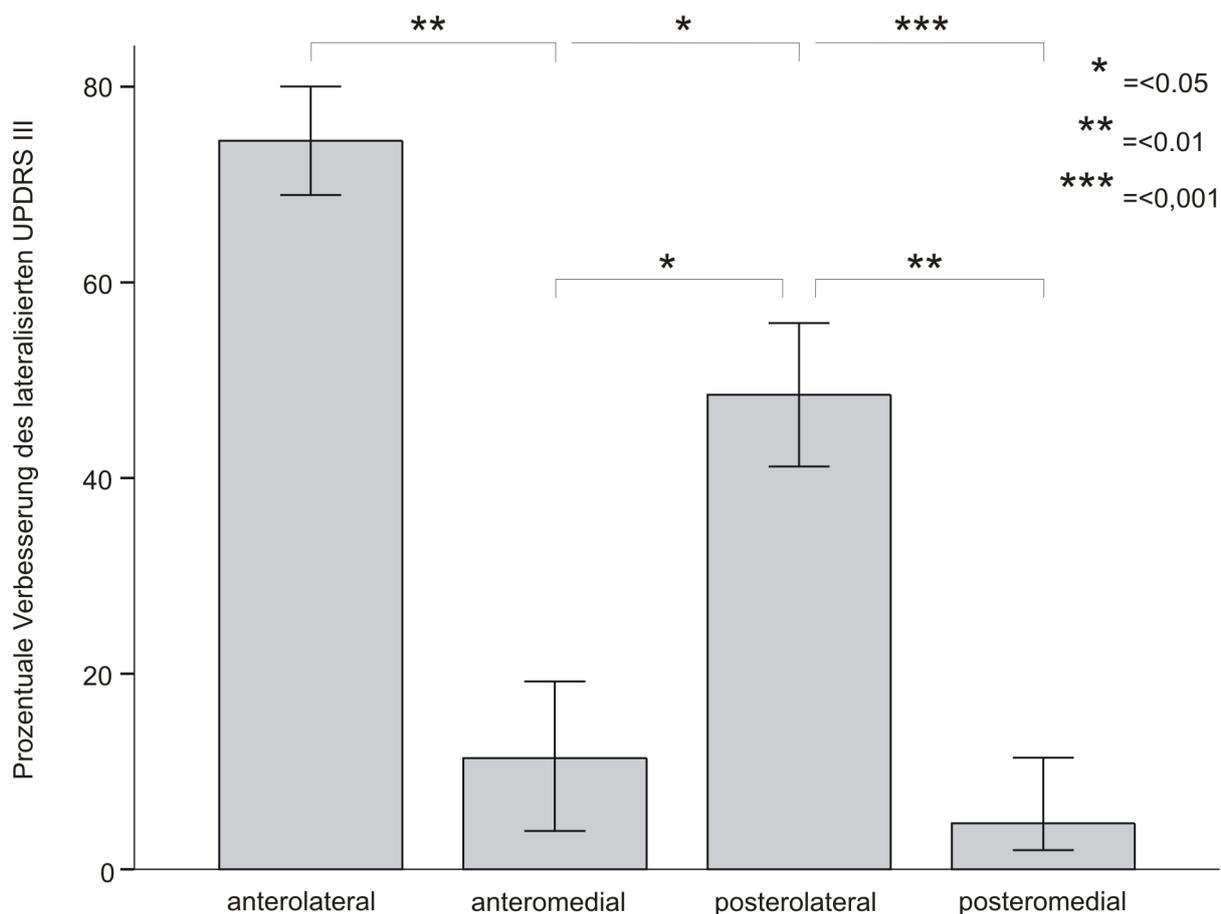
**Abbildung 14:** Darstellung des normierten STN mit Einteilung in vier Quadranten anterolateral (1), anteromedial(2), posterolateral (3), posteromedial (4) und Projektion der aktiven Kontakte. Anhand der farbigen Kodierung, entsprechend der prozentualen Veränderung des lateralisierten UPDRS III 6 Monate postoperativ, lässt sich ein günstigerer therapeutischer Effekt für die Kontakte in den lateralen Quadranten ablesen.

Bei der Gruppenanalyse der aktiven Kontakte zeigte sich nach sechs Monaten, dass die Kontakte im anterolateralen Quadranten zu einer durchschnittlichen Verbesserung des lateralisierten UPDRS III um  $68,7 \pm 5,2\%$  führten. Die durchschnittliche Verbesserung im posterolateralen war mit  $49,3 \pm 5,2\%$  statistisch signifikant geringer als im anterolateralen Quadranten. ( $P < 0,05$ ). In den medialen Quadranten zeigten sich deutlich schlechtere prozentuale Verbesserungen des lateralen UPDRS III mit einer Reduktion um  $21,2 \pm 13,3\%$  im anteromedialen und  $17,6 \pm 6,9\%$  im posteromedialen Quadranten. Die Effektivität der Kontakte in den beiden medialen Kontakten war signifikant schlechter als in den lateralen Kontakten ( $P < 0,01$ ). (Abbildung X).



**Abbildung 15:** Ein Vergleich der Mittelwerte der prozentualen Verbesserung des lateralisierten UPDRS III 6 Monate postoperativ, im Vergleich zum Ergebnis im präoperativen, medikamentösen Off, zeigte signifikant bessere Ergebnisse für die aktiven Kontakte in den lateralen Quadranten. Eine Stimulation anterolateral erzielte dabei ein signifikant besseres Ergebnis als posterolateral.

In einer weiteren Gruppenanalyse der aktiven Kontakte 36 Monate postoperativ zeigte sich eine noch deutlichere Differenz zugunsten der Stimulationsorte in den lateralen STN-Quadranten. Im lateralisierten UPDRS III ergab sich für den anterolateralen Quadranten eine durchschnittliche Verbesserung von  $74,5 \pm 5,5$  % gegenüber dem präoperativen medikamentösen Off. Im Vergleich dazu ergab sich für den posterolateralen Quadranten eine signifikant geringere Verbesserung von  $48,5 \pm 7,3$  % ( $P < 0,05$ ). Deutlich schlechter war die Wirkung der Stimulation in den medialen Quadranten. Anteromedial ergab sich eine Verbesserung von  $11,4 \pm 11,8$  %, posterolateral von  $4,7 \pm 8,7$  % (siehe Abbildung 16).



**Abbildung 16:** Ein Vergleich der Mittelwerte der prozentualen Verbesserung des lateralisierten UPDRS III 36 Monate postoperativ, ausgehend vom Ergebnis im präoperativen, medikamentösen Off. Es zeigte sich eine Zunahme der Differenz zwischen den Ergebnissen der lateralen und medialen Kontakte zugunsten der lateralen. Der Unterschied zwischen anterolateral und posterolateral bleibt signifikant (<0,05).

### 3.1.4 Einfluss der Position des aktiven Kontaktes innerhalb der STN- Quadranten auf den gesamten UPDRS III

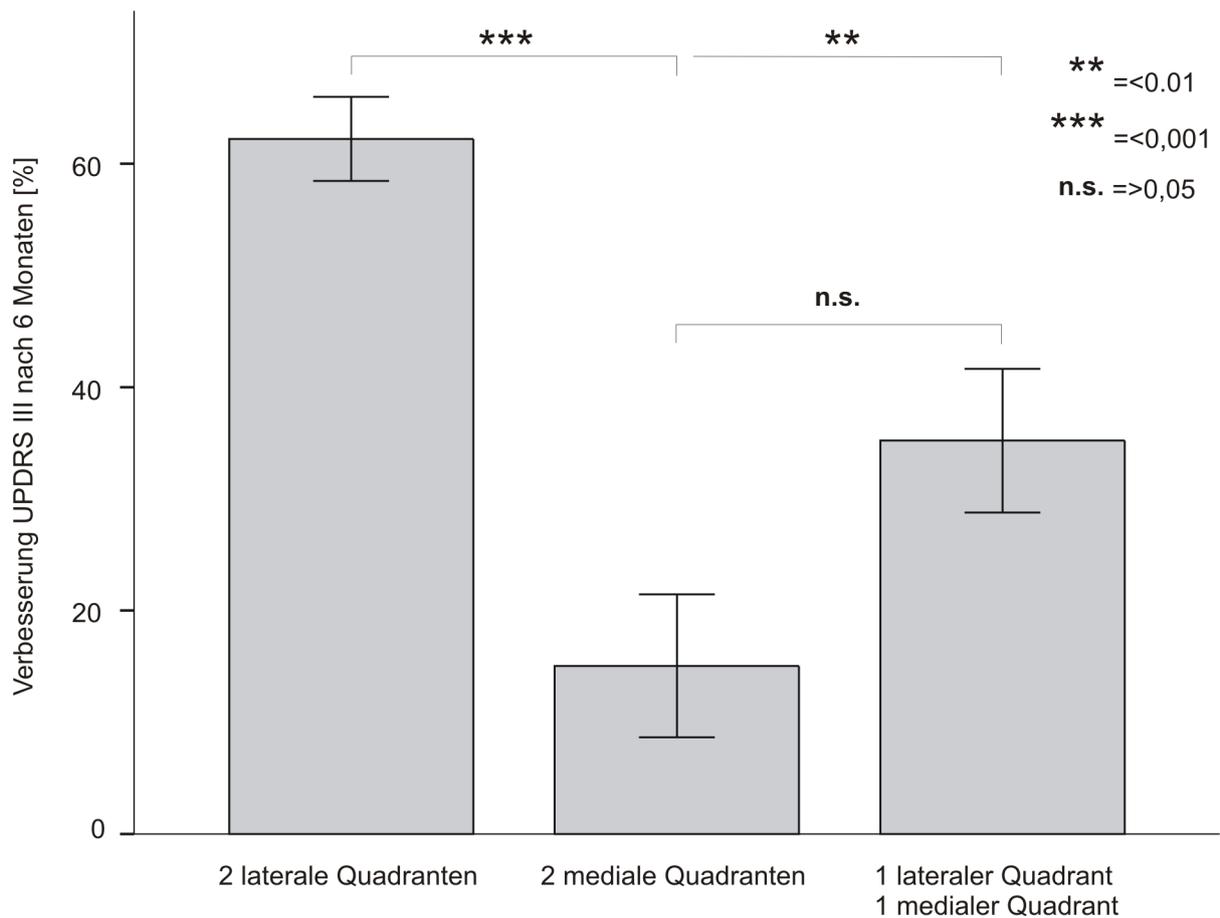
Um den Einfluss der Position der aktiven Kontakte der bilateralen STN- Stimulation auf das Stimulationsergebnis der Patienten zu untersuchen, wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt: Der ersten Gruppe wurden die Patienten zugeteilt, bei denen beide aktiven Kontakt in einem lateralen Quadranten (antero- oder posterolateral) lagen. In der zweiten Gruppe wurden die Patienten zusammengefasst, bei denen beide aktiven Kontakte in einem medialen STN- Quadranten (antero- oder posteromedial) lagen. Schließlich wurden diejenigen Patienten in der dritten Gruppe zusammengefasst, welche mit einem aktiven Kontakt in einem lateralen und dem anderen in einem medialen Quadranten stimuliert wurden.

Die Patienten- und Krankheitsbezogenen Charakteristika in den drei Gruppen waren vergleichbar und zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 4).

	Aktive Kontakte lateral / lateral (n=13)	Aktive Kontakte medial / medial (n=7)	Aktive Kontakte Lateral / medial (n= 10)	ANOVA P-Werte
Alter [Jahre]	57,4 ± 2,5	60,0 ± 3,2	60,5 ± 4,8	0,693
Krankheitsdauer [Jahre]	14,3 ± 1,2	15,3 ± 0,8	13,2 ± 2,2	0,238
Präoperativer UPDRS III (max 108 Punkte)	43,9 ± 4,2	45,0 ± 7,2	50,2 ± 4,5	0,902
Präoperatives L-Dopa- Ansprechen [%]	60,5 ± 3,6	64,4 ± 4,5	58,8 ± 3,5	0,291

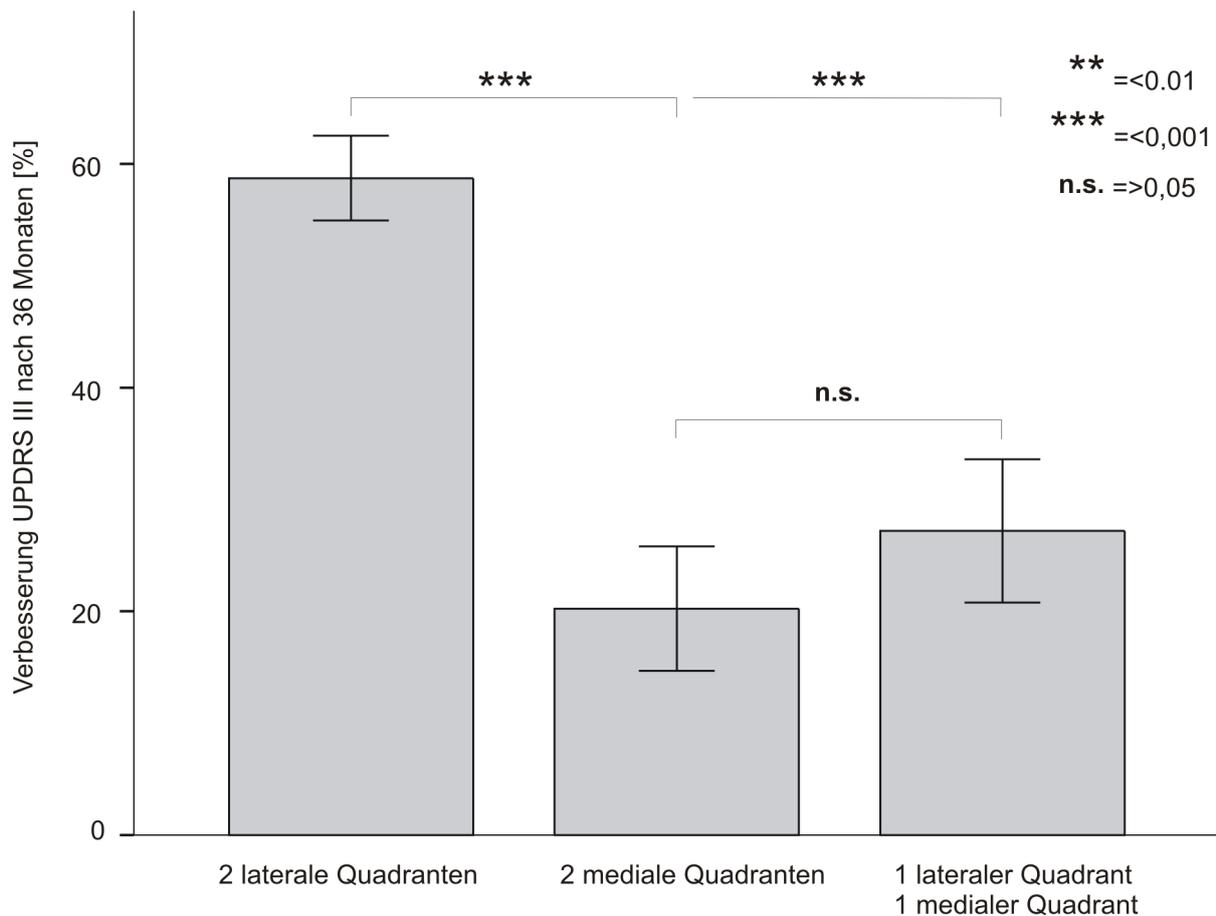
**Tabelle 4:** Patienten- und Krankheitsbezogene Charakteristika der drei Patientengruppen, welche durch die Lage der Stimulationselektroden innerhalb des STN (medial/medial, lateral/medial, lateral/lateral) definiert wurden. Es zeigten sich in der ANOVA keine signifikanten Unterschiede bezüglich der untersuchten Variablen (Alter, Krankheitsdauer, präoperativer UPDRS III-Wert, präoperatives Ansprechen auf L-Dopa).

In den Untersuchungen nach sechs Monaten zeigte sich, dass Patienten mit beiden aktiven Kontakten in lateralen Quadranten (n=14) die größte prozentuale Verbesserung des UPDRS III verzeichneten ( $62,5 \pm 3,8\%$ ). Im Vergleich dazu schnitten Patienten, bei denen beide Kontakte in medialen Quadranten lagen (n=8), mit einer Verbesserung des UPDRS III um  $15,1 \pm 6,4\%$  signifikant schlechter ab ( $P < 0,01$ ). Bei Patienten, die durch einen Kontakt in einem lateralen und medialen Quadranten stimuliert wurden (n=7), lag die durchschnittliche Verbesserung des Gesamt-UPDRS bei  $35,2 \pm 6,4\%$ . Diese Verbesserung war signifikant höher als bei den Patienten, bei denen beide aktive Kontakte in medialen Quadranten lagen ( $P < 0,01$ ), aber signifikant schlechter als bei Patienten mit beiden Kontakten in lateralen Quadranten ( $P < 0,001$ ) (Abbildung 17).



**Abbildung 17:** Einteilung der Patienten in drei Gruppen nach Stimulationsort innerhalb der STN beidseits. Eine beidseitige Lage des aktiven Kontaktes in lateralen Quadranten des STN ergab 6 Monate postoperativ, gemessen am Ergebnis im UPDRS III, einen signifikant besseren Stimulationseffekt als eine beidseitig mediale, oder einseitig mediale und einseitig laterale Stimulation.

Nach 36 Monaten stellte sich weiterhin ein Vorteil der Stimulation in 2 lateralen Quadranten dar ( $P < 0,001$ ). Die prozentuale Verbesserung im Vergleich zum präoperativen medikamentösen Off betrug  $58,7 \pm 3,8$  %. Bei Stimulation in einem lateralen und einem medialen Quadranten ergab sich ein Wert von  $27,2 \pm 6,4$ %. Eine beidseitige Lage des aktiven Kontaktes in medialen Quadranten ergab mit einer Verbesserung von  $20,2 \pm 5,6$  % weiterhin den geringsten Stimulationseffekt.



**Abbildung 18:** Einteilung der Patienten in drei Gruppen nach Stimulationsort innerhalb der STN beidseits. 36 Monate postoperativ zeigte eine beidseitige Stimulation in lateralen Quadranten im Vergleich zur Stimulation beidseits medial und lateral-medial weiterhin eine signifikante Verbesserung des UPDRS III ( $P < 0,001$ ).

### 3.1.5 Einfluss auf die Levodopa- Äquivalenzdosis

Eine Analyse der Levodopa- Äquivalenztagesdosen (LEDD) zeigte präoperativ keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen mit beidseitiger lateraler, beidseitiger medialer oder kombinierter medialer und lateraler Stimulation. Sechs Monate postoperativ zeigte sich in allen drei Gruppen ein deutlich reduzierter Bedarf der oralen Medikation. Insgesamt zeigte sich die ausgeprägteste Reduktion der LEDD in der Gruppe mit zwei lateralen Stimulationskontakten. Die Berechnung der statistischen Signifikanz ergab allerdings keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen (Tabelle 5).

	Aktive Kontakte lateral / lateral	Aktive Kontakte medial / medial	Aktive Kontakte lateral / medial	Signifikanz
<b>LEDD [mg] präoperativ</b>	1194,9 ± 619,3 (n=14)	948,0 ± 376,2 (n=6)	1245,8 ± 431,4 (n=6)	0,574
<b>LEDD [mg] nach 6 Monaten</b>	459,4 ± 290,3 (n=14)	472,2 ± 288,1 (n=6)	764,7 ± 346,7 (n=6)	0,124
<b>LEDD [mg] nach 36 Monaten</b>	485,7 ± 342,0 (n=13)	674,2 ± 598,5 (n=5)	808,0 ± 423,4 (n=5)	0,330

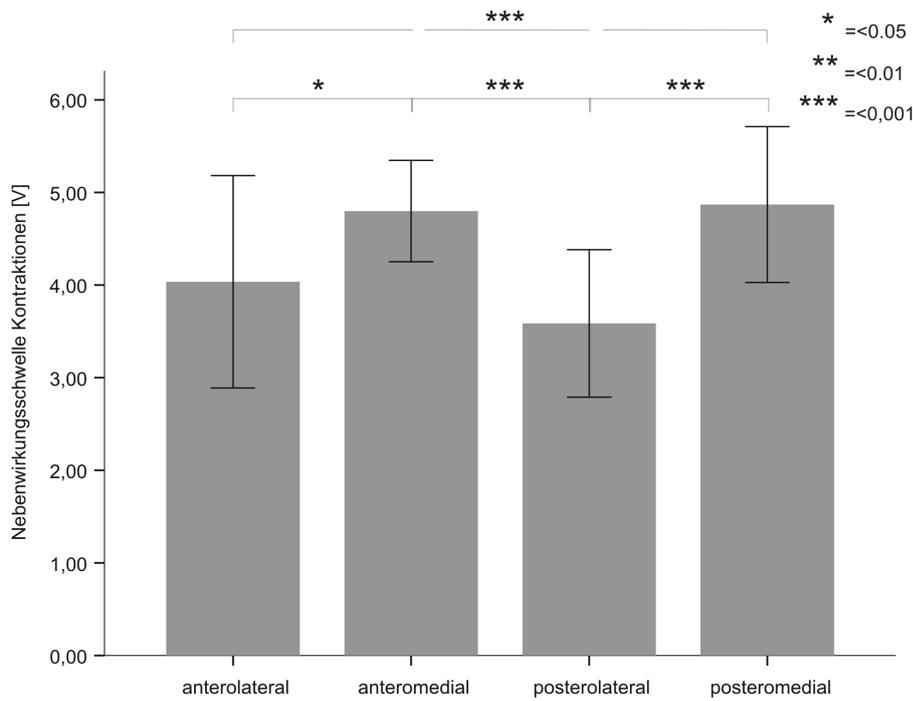
**Tabelle 5:** Nach Aufteilung der Patienten in drei Gruppen (Stimulation lateral/lateral, medial/medial und lateral/medial) zeigten sich sowohl präoperativ als auch sechs und 36 Monate postoperativ keine signifikanten Unterschiede in der eingenommenen Levodopa-Äquivalenztagesdosis (LEDD).

### 3.2 Einfluss der Position des aktiven Kontaktes auf die Nebenwirkungsschwelle der STN- Stimulation

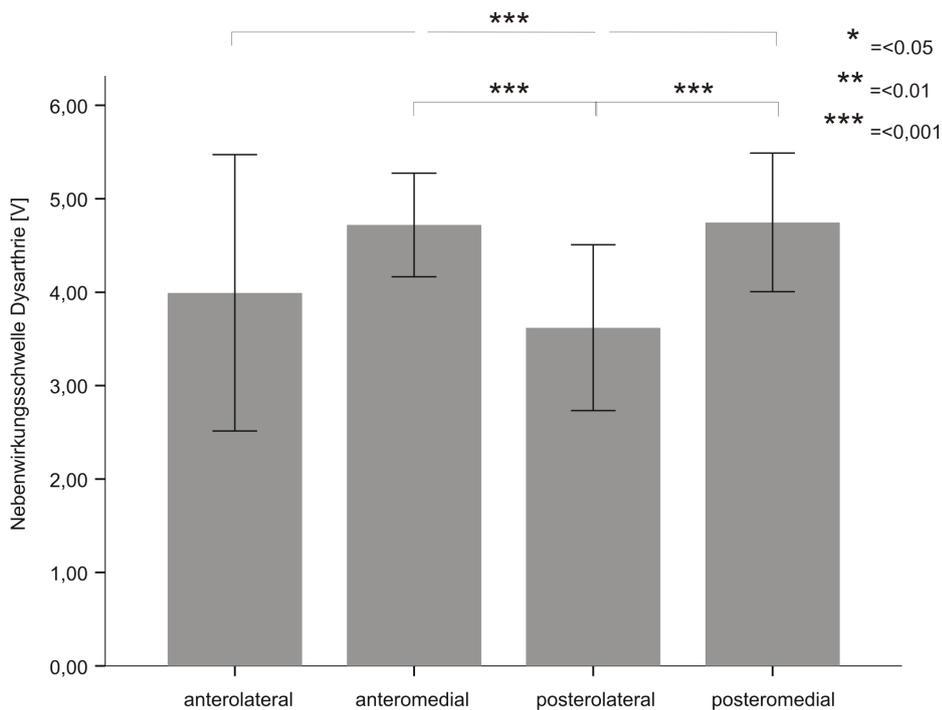
Im Rahmen der postoperativen klinischen Testung ermittelte Spannungswerte, welche zum Auftreten von Stimulationsnebenwirkungen im Sinne einer Muskelkontraktion oder Dysarthrie führten, wurden als Nebenwirkungsschwellen definiert. Bei Patienten mit aktiven Kontakten in einem der lateralen Quadranten lagen diese Schwellen signifikant niedriger (Tabelle 6 und Abbildungen 19 und 20).

	Quadrant 1	Quadrant 2	Quadrant 3	Quadrant 4	Signifikanz
<b>Nebenwirkungsschwelle Kontraktionen [V]</b>	<b>4,0 ± 0,2</b>	<b>4,8 ± 0,1</b>	<b>3,6 ± 0,1</b>	<b>4,9 ± 0,1</b>	<b>0,000</b>
<b>Nebenwirkungsschwelle Dysarthrie [V]</b>	<b>4,0 ± 0,2</b>	<b>4,7 ± 0,1</b>	<b>3,6 ± 0,1</b>	<b>4,7 ± 0,9</b>	<b>0,000</b>

**Tabelle 6:** Darstellung der Mittelwerte der Nebenwirkungsschwelle für das Auftreten von Dysarthrie und Muskel-Kontraktionen in Volt. Bei Stimulation in einem der lateralen Quadranten traten Nebenwirkungen bei signifikant niedrigeren Spannungen als bei Stimulation in einem der medialen Quadranten auf.



**Abbildung 19:** Bei Stimulation in den lateralen Quadranten, führten signifikant niedrigere Spannungen zum Auftreten von Muskelkontraktionen als bei Stimulationsorten in einem der medialen Quadranten.



**Abbildung 20:** Bei Stimulation in den lateralen Quadranten, führten bereits niedrigere Spannungen zum Auftreten von dysarthrisch veränderter Sprache. Bei Stimulation in den medialen Quadranten (2, 4) traten die Symptome erst bei höheren Spannungen auf.

### 3.3 Morphologische Unterschiede zwischen den STN Kernen

Bezüglich der Morphologie und der Lage der untersuchten STN im stereotaktischen Koordinatensystem zeigten sich Abweichungen (siehe Tabelle 7). Aufgrund der präoperativen Planung anhand standardisierter Zielpunktkoordinaten (ausgehend von Mid ACPC in mm 12, -3, -3), war ein möglicher Zusammenhang zwischen anatomischer Lage und Form der Kerne und der späteren Lage des aktiven Kontaktes innerhalb des jeweiligen STN anzunehmen.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Center STN x (mm von mid ACPC)	58	9,4	15,6	11,838	1,2704
Center STN y (mm von mid ACPC)	58	-3,2	1,1	-1,209	0,9156
Länge Längsachse (mm)	58	4,80	12,70	8,3399	1,67783
Länge Querachse (mm)	58	2,88	7,10	4,4103	0,93658
Abstand Längs Center (mm)	58	-4,22	3,25	-,8978	1,79019
Abstand quer Center (mm)	58	-2,32	2,59	,2358	1,33926
Relative Pos Längsachse	58	-,91	,79	-,2202	0,42979
Relative Pos Querachse	58	-1,28	1,06	,0848	0,62994
X	60	10,1	16,1	12,653	1,2194
Y	60	-5,7	3,9	-1,763	1,6722
Z	60	-6,0	,4	-2,428	1,4295

**Tabelle 7:** Darstellung der Mittelwerte relevanter Koordinaten im stereotaktischen Raum, ausgehend von Mid-ACPC.

Eine Varianzanalyse (ANOVA) zeigte eine signifikante Abhängigkeit der Lage der aktiven Kontakte in den jeweiligen Quadranten, von der relativen Position auf der Längs- und Querachse des normierten STN, sowie der x- und y-Koordinaten im stereotaktischen Raum.

	<b>Anterolateral</b>	<b>Anteromedial</b>	<b>Posterlateral</b>	<b>Posteromedial</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>STN Center X (mm zu midACPC)</b>	11,6 ± 1,0	12,6 ± 0,9	11,3 ± 1,2	12,2 ± 1,4	0,049
<b>STN Center Y (mm zu midACPC)</b>	-1,6 ± 0,8	-1,5 ± 1,2	-1,1 ± 0,7	-0,9 ± 0,9	0,117
<b>Länge Längsachse (mm)</b>	8,5 ± 2,2	8,9 ± 1,4	8,2 ± 1,6	8,2 ± 1,4	0,716
<b>Länge Querachse (mm)</b>	4,6 ± 0,8	3,9 ± 0,7	4,3 ± 0,9	4,4 ± 1,1	0,599
<b>Rel. Position Längsachse</b>	0,24 ± 0,10	0,17 ± 0,28	-0,44 ± 0,42	-0,45 ± 0,19	0,000
<b>Rel. Position Querachse</b>	0,69 ± 0,24	-0,51 ± 0,48	0,44 ± 0,21	-0,58 ± 0,34	0,000
<b>STN Kontakt (x)</b>	12,2 ± 0,7	11,7 ± 0,7	13,2 ± 1,1	12,5 ± 1,3	0,009
<b>STN Kontakt (y)</b>	-0,1 ± 1,1	-1,9 ± 0,8	-1,9 ± 0,8	-2,7 ± 1,9	0,000
<b>STN Kontakt (z)</b>	-1,8 ± 1,3	-2,5 ± 1,3	-2,5 ± 1,2	-2,8 ± 1,7	0,320

**Tabelle 8:** Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lage des jeweiligen aktiven Kontaktes in einem der Quadranten des STN und seiner Lage im stereotaktischen Raum.

Es zeigte sich weiterhin, dass ein im stereotaktischen Koordinatensystem weiter medial gelegener STN, eine weiter lateral gelegene Position der Stimulationselektrode auf der relativen Querachse des normierten STN bedingt.

	<b>Center STN (x)</b>	<b>Center STN (y)</b>	<b>Rel. Position auf Querachse</b>
<b>Center STN (x)</b>	-	P=0.454	P=0.001
<b>Center STN (y)</b>	P=0.454	-	P=0.19
<b>Rel. Pos. auf Querachse</b>	P= 0.001	P=0.19	-

**Tabelle 9:** Die relative Position des aktiven Kontaktes auf der Querachse des normierten STN war signifikant abhängig von der Lage auf der x-Achse im stereotaktischen Raum.

## 4 Diskussion

### 4.1 Übersicht

Die tiefe Hirnstimulation ist heute fester Bestandteil der Therapie von Parkinson-Erkrankungen im fortgeschrittenen Stadium mit schweren Wirkfluktuationen, welche medikamentös nicht mehr ausreichend zu behandeln sind (16, 26, 27). Dabei wurde in den vergangenen Jahren, basierend auf der aktuellen Studienlage, die STN-THS der GPi-THS häufig vorgezogen (28-30). Die präoperative Zielpunktbestimmung erfolgte dabei meist anhand standardisierter Daten stereotaktischer Atlanten (z.B. mit Hilfe des Schaltenbrandt-Wahren-Atlas) (31). Präoperativ angefertigte MRT-Aufnahmen dienen vor allem der Planung des Sonden-Trajekts und der Vermeidung traumatischer Läsionen an Blutgefäßen oder dem Liquorsystem.

Die vorliegende Studie zeigte signifikante Unterschiede zwischen einer STN-THS in lateralen und in medialen Anteilen des Kernes und liefert damit Argumente für eine individuellere präoperative Zielpunktplanung, unter Berücksichtigung der variablen Lage und Größe des STN anhand von MRT-Kriterien. Die gefundenen Unterschiede ergaben sich sowohl bei der Untersuchung der unilateralen Stimulation (bezogen auf den kontralateralen lateralisierten UPDRS III) als auch bei der bilateralen Stimulation (bezogen auf den gesamten UPDRS III). Der Effekt zeigt sich sowohl bei den Kurzzeit-Ergebnissen nach 6 Monaten, als auch nach einem Beobachtungszeitraum von 36 Monaten postoperativ. Darüber hinaus konnte dargestellt werden, dass es bei Stimulation in den lateralen STN-Quadranten, mutmaßlich aufgrund der Diffusion des elektrischen Feldes in die Capsula interna, signifikant früher zu Nebenwirkungen wie Muskelkontraktionen oder einer dysarthrisch veränderten Sprache kommt. Klinisch fallen diese Ergebnisse eher nicht ins Gewicht, da bei der Stimulation in den lateralen Quadranten geringere Stimulationsparameter benötigt werden, so dass die Nebenwirkungsgrenzen in der Regel nicht erreicht werden. Bezüglich der zu erwartenden neuropsychologischen Nebenwirkungen einer Stimulation weiter medial kann in dieser Studie keine Aussage gemacht werden. Systematische postoperative neuropsychologische Untersuchungen wurden an dem beschriebenen Patientenkollektiv nicht erhoben.

Schließlich konnte gezeigt werden, dass die Position der Elektrode innerhalb des STN im Wesentlichen von der Lage des Kerngebietes abhängt, d.h. je weiter medial das Kerngebiet lokalisiert ist, desto weiter lateral ist die Elektrode relativ zum Kerngebiet lokalisiert.

Andere Einflüsse auf das therapeutische Ergebnis, wie das individuelle Ansprechen auf Levodopa oder das Alter der Patienten, welche in vorangegangenen Untersuchungen (15, 32, 33) als signifikant für den therapeutischen Effekt der STN-Stimulation beschrieben wurden,

nahmen in der Gruppe, der von uns untersuchten Patienten, keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis der Stimulation. Ursächlich hierfür könnten stringente Einschlusskriterien für die Operation an unserem Zentrum sein, welche zu einem relativ homogenen Patientenkollektiv führten.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchung sprechen dafür, dass die in den T2-gewichteten, horizontalen MRT-Schichten des Mittelhirns beschriebene, bohnenförmige, hypointense Struktur zwischen Nucleus ruber und Capsula interna, annähernd dem funktionellen Zielgebiet der STN-Stimulation und dem histologisch beschriebenen STN (17-19) entspricht. Eine MRT-basierte Zielpunktplanung in laterale Anteile des MRT-definierten STN scheint eine in der Praxis gut durchführbare Herangehensweise zu sein, um die Stimulationselektroden in die sensomotorischen Anteile des STN zu führen.

#### **4.2 Einfluss unterschiedlicher Faktoren auf den Effekt der tiefen Hirnstimulation zur Behandlung des Morbus Parkinson**

Die Entwicklung implantierbarer Stimulationssysteme zur tiefen Hirnstimulation hat zu einer wichtigen Ergänzung der medikamentösen Therapiemöglichkeiten geführt. Moderne pharmakologische Behandlungsprinzipien wie die kontinuierliche Rezeptorstimulation durch den konsequenten Einsatz von Dopaminagonisten in der Frühtherapie haben sicherlich dazu beigetragen, dass die Häufigkeit dieser Spätkomplikationen deutlich abgenommen hat. Ein signifikanter Prozentsatz der Patienten erreicht trotz intensiver Bemühungen dennoch kein zufriedenstellendes und gleichbleibendes Bewegungsniveau. Gleichwohl systematische Studien zu diesem Thema bisher nicht durchgeführt wurden, geht man davon aus, dass ca. 10% der Parkinsonpatienten medikamentös nicht suffizient therapiert werden können (34). Als wichtigste Maßstäbe für eine unzureichende pharmakologische Therapierbarkeit gelten derzeit: 1. Weiterhin vorhandene hypokinetische oder hyperkinetische Fluktuationen oder ein schwerer Tremor trotz Optimierung der medikamentösen Therapie sowie 2. gravierende Nebenwirkungen infolge der hoch dosierten Antiparkinson- Therapie. Diese beiden Kriterien stellen zum jetzigen Zeitpunkt auch die entscheidenden Kriterien dar, um bei einem Parkinsonpatienten die Durchführung einer tiefen Hirnstimulation zu erwägen.

In verschiedenen Studien wurde der Einfluss unterschiedlicher Patienten- spezifischer Faktoren auf das postoperative Outcome nach STN- Stimulation untersucht. Zu den wichtigsten Faktoren, die dabei eine Rolle spielen können, zählen präoperatives Ansprechen der motorischen Symptome auf Levodopa, Alter zum Zeitpunkt der Operation, Krankheitsdauer und Schweregrad der Krankheitssyndrome (35-38).

Als Faustregel für den Effekt der tiefen Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus gilt, dass die Stimulation nur so gut wirkt, wie der beste präoperative Effekt von Levodopa. Das bedeutet, dass das präoperative Ansprechen auf Levodopa, einen der wichtigsten prädiktiven Faktoren für den postoperativen Behandlungserfolg bei Parkinson- Patienten darstellt. Aus diesem Grund wird präoperativ auch stets ein Levodopa- Test durchgeführt, bei dem der schlechteste präoperative Zustand des Patienten im medikamentösen OFF mit dem besten erreichbaren Zustand im medikamentösen ON verglichen wird. Um den Effekt der tiefen Hirnstimulation im STN abschätzen zu können, wird die postoperative Verbesserung durch die STN- Stimulation ins Verhältnis zur präoperativen Verbesserung durch Levodopa gesetzt. Dieses Verhältnis wird mittlerweile in zahlreichen Studien als Standardparameter eingesetzt, um den Stimulationseffekt abschätzen zu können. Liegt der Wert dieses Verhältnisses bei 1 bedeutet dies, dass der Stimulationseffekt dem präoperativen Effekt von Levodopa entspricht. Liegt der Wert unter 1, so ist der Effekt der Stimulation schlechter; liegt der Wert über 1, so ist der Effekt der Stimulation sogar besser als der präoperative Stimulationseffekt. In einer Metaanalyse von Studien zu den Effekten der STN- Stimulation (15) wurde das Verhältnis zwischen dem präoperativen Ansprechen der Symptomatik auf Levodopa und dem postoperativen Ansprechen auf die STN- Stimulation berechnet. Der mittlere Wert dieses Verhältnisses lag bei 0,88 für den UPDRS.

Berechnet man dieses Verhältnis für das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie, ergibt sich ein Verhältnis von 0,83. Dieses Ergebnis ist also durchaus vergleichbar mit dem durchschnittlichen Ergebnis der zitierten Metaanalyse. Allerdings ist in unserer Studie die Standardabweichung dieses Verhältnisses mit 0,89 sehr hoch, d.h. es handelt sich um einen sehr heterogenen Datensatz. Diese Heterogenität ist allerdings nicht auf signifikante Unterschiede im präoperativen Ansprechen der Patienten auf Levodopa zurückzuführen, wie die Multivariat- Analyse unserer Daten zeigt. Alle Patienten zeigten ein in etwa vergleichbar gutes Ansprechen im präoperativen Levodopa-Test. Entsprechend war der Einfluss der unabhängigen Variable „Prozentuale Verbesserung im präoperativen Levodopa- Test“ nicht signifikant (siehe Tabelle 3).

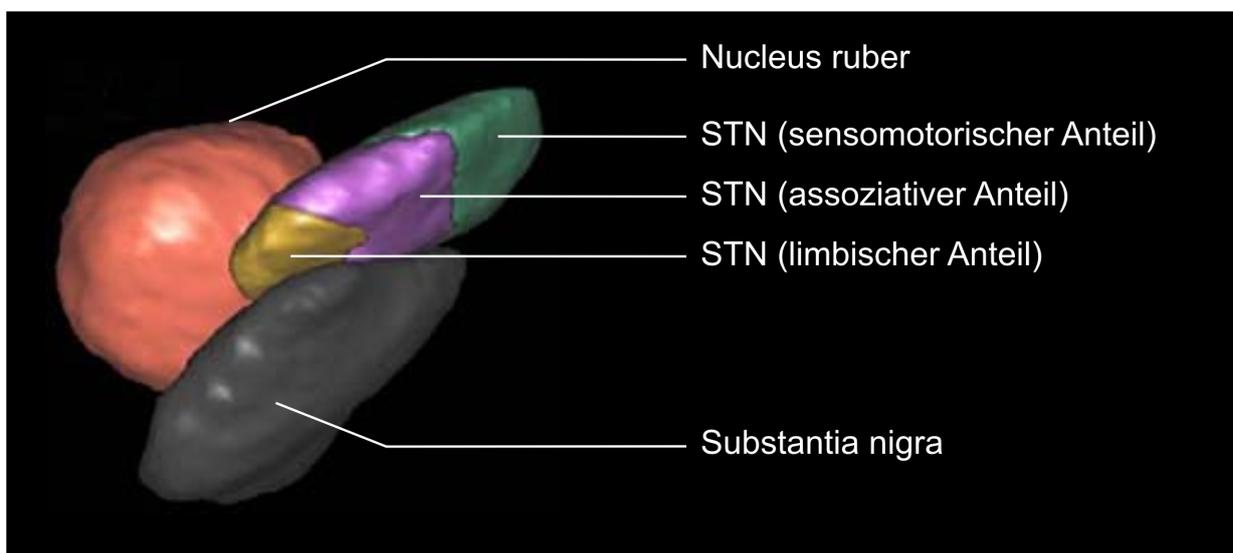
Auch die übrigen epidemiologischen Variablen wie Alter, Krankheitsdauer und Schweregrad des präoperativen Parkinson- Syndroms (gemessen durch den präoperativen UPDRS III im OFF) hatten keinen signifikanten Einfluss auf das postoperative Outcome dieser Patienten. Der Grund für diesen fehlenden Einfluss der Faktoren, die in anderen Studien durchaus eine Rolle für das postoperative Outcome nach STN- Stimulation gespielt haben, ist mit großer

Wahrscheinlichkeit darin zu suchen, dass unser Kollektiv von Patienten überaus homogen zusammengesetzt ist mit ausgesprochen geringer Variabilität dieser Faktoren.

Der einzige Faktor, der einen signifikanten Einfluss auf das postoperative Outcome der Patienten hatte, war die Lateralität der Elektrodenlage innerhalb des STN. Dabei führten Elektroden innerhalb der lateralen Quadranten zu signifikant besseren Stimulationsergebnissen als innerhalb der medialen Quadranten.

#### 4.2.1 Somatotopie innerhalb des Nucleus subthalamicus

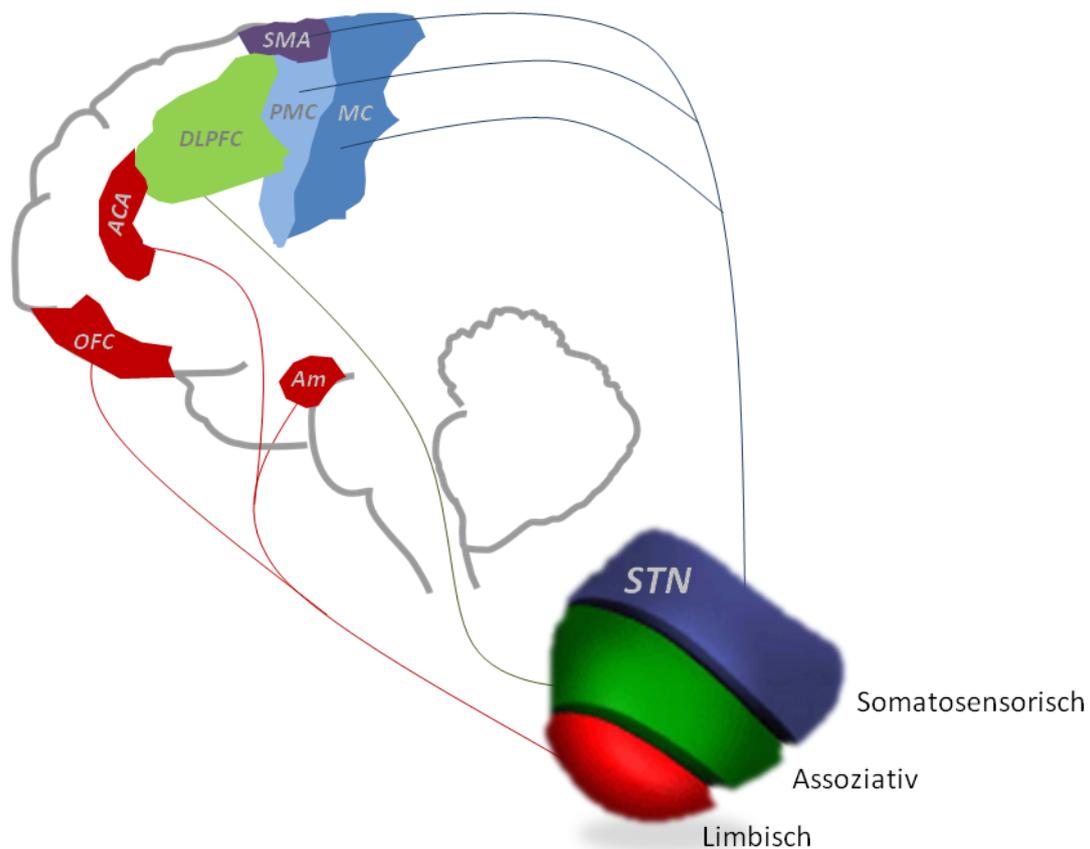
Die physiologische Erklärung dieses Befundes liegt vermutlich in der Somatotopie des Nucleus subthalamicus begründet (39, 40) (Abbildung 21).



**Abbildung 21:** Somatotopie des Nucleus subthalamicus (STN). Der STN ist eingebettet zwischen dem Nucleus ruber, welcher medial vom Kern liegt, und der Substantia nigra, welche ventral davon liegt. Der STN teilt sich ein in einen sensomotorischen Anteil im Bereich des dorsolateralen Kerngebiets, einen assoziativen (weiter ventral) und einen limbischen Anteil (ventromedial). Modifiziert nach (Yelnik et al.)

Der dorsolaterale Anteil des Kerngebietes entspricht dem sensomotorischen Anteil, welcher zu den entsprechenden Kerngebieten des motorischen Thalamus (ventrolateraler Anteil) und dem Kortex (primär motorischer und supplementär- und prämotorischer Kortex) projiziert (40) (Abbildung 22). Physiologische Untersuchungen zeigen, dass sich in diesem Kernanteil besonders häufig Zellen nachweisen lassen, die auf aktive oder passive Bewegungen von Extremitäten reagieren (so genannte kinästhetische Zellen) (41). Eine Läsion oder Stimulation innerhalb dieses Anteils führt bei Patienten, bzw. im Tiermodell, zu einer deutlichen Verbesserung der motorischen Symptome (42). Der assoziative Teil des Kerngebietes mit Projektionen zu den assoziativen Kortexanteilen (dorsolateraler präfrontaler Kortex) hingegen, ist mehr in kognitive Funktionen eingebunden (43). Eine Läsion oder Stimulation

innerhalb dieses Kerngebietes ist weniger effektiv. Die ventrale Region des Nucleus subthalamicus schließlich ist mit limbischen Funktionen assoziiert und projiziert in die entsprechenden Kortexgebiete (v.a. orbitofrontaler und cingulärer Kortex sowie Amygdala) (44, 45) (Abbildung 22). Eine Stimulation innerhalb dieser Region führt in der Regel zu keiner zufriedenstellenden Verbesserung der motorischen Symptome, sondern ist im Gegenteil eher mit schwerwiegenden Nebenwirkungen, v.a. affektiver Art (z.B. Auslösung einer Manie oder Depression), vergesellschaftet (46).



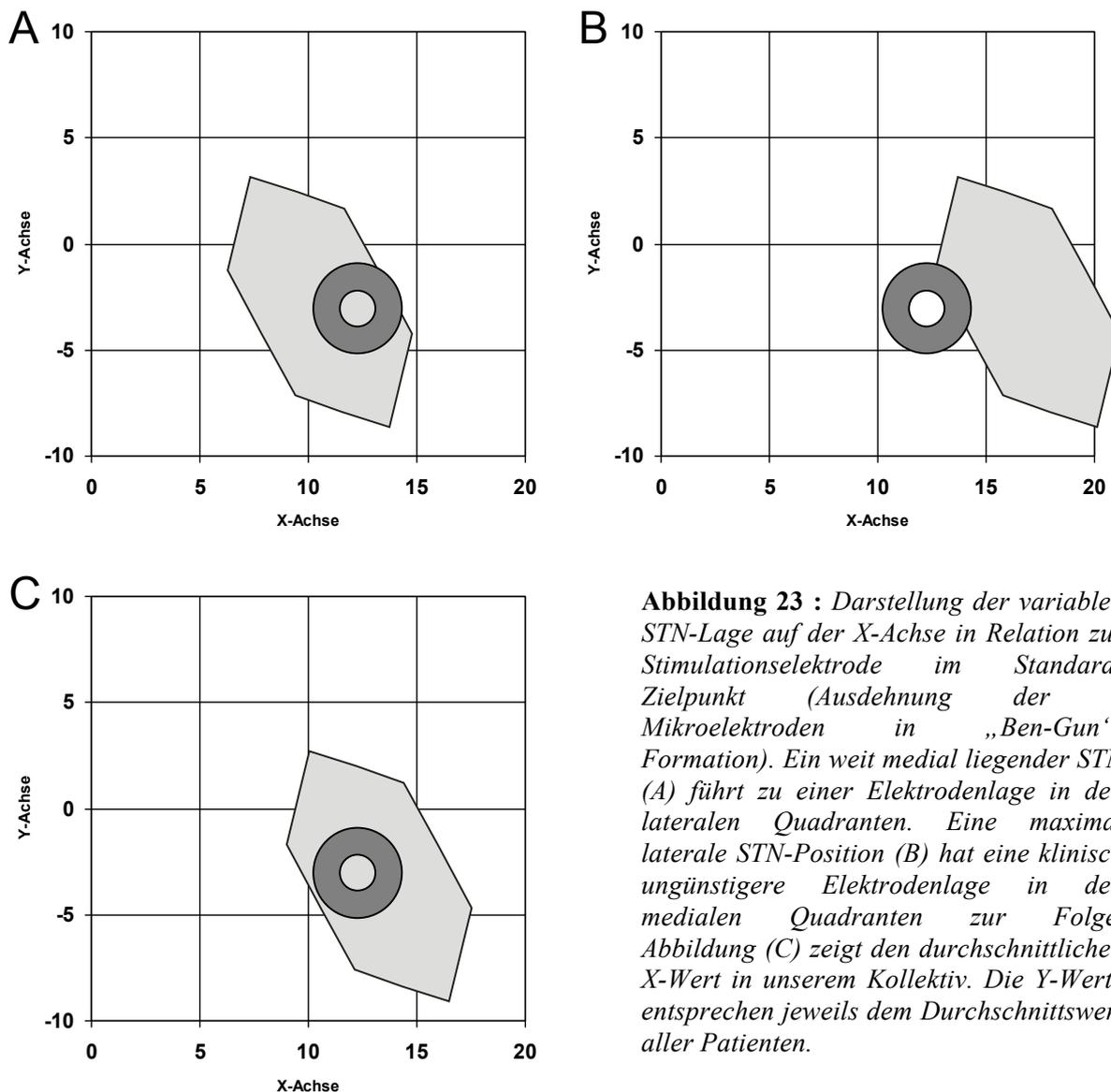
**Abbildung 22:** Projektionsgebiete des Nucleus subthalamicus. Der sensomotorische Anteil projiziert auf den Motorcortex (MC), prämotorischen (PMC) und supplementär motorischen Cortex (SMA). Der assoziative Anteil projiziert auf den dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC). Der limbische Anteil projiziert auf den anterioren cingulären Cortex (ACA), den orbitofrontalen Cortex (OFC) sowie die Amygdala (Am).

### **4.3 Faktoren, welche die Elektrodenlage innerhalb des STN beeinflussen**

Die Lage der Stimulationselektrode innerhalb des STN ist bei dem heute überwiegend praktizierten präoperativen Vorgehen zum großen Teil von individuellen Unterschieden der anatomischen Position des Kerngebietes im individuellen Patienten abhängig. Im Rahmen des Planungsvorganges wird, wie oben beschrieben, eine Standardkoordinate im stereotaktischen Koordinatensystem als Zielpunkt definiert. Die präoperative Bildgebung dient vor allem der Trajekt-Planung und somit der Vermeidungen intraoperativer Verletzungen der Ventrikel oder Gefäße. Durch die intraoperativen elektrophysiologischen Ableitungen über bis zu fünf Mikroelektroden erfolgt dann eine weitere Anpassung des Zielpunktes für die Makroelektrode. Dies ermöglicht eine genauere Lokalisation des optimalen Stimulationsortes in der z-Achse. Darüber hinaus wird durch die Wahl der optimalen Mikroelektrode aus der „Ben-Gun“-Formation eine Variation um 4,6 mm in der xy-Ebene ermöglicht.

Der Nachteil dieses Vorgehens ist die oben genannte, fehlende Berücksichtigung der Lagevariabilität des STN. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass insbesondere die mediolaterale Variabilität der Elektrodenlage innerhalb des Kerngebietes Einfluss auf das klinische Outcome hat. Diese Ergebnisse müssen vor dem Hintergrund interpretiert werden, dass in unserem Patientenkollektiv der STN- Mittelpunkt auf der x- Achse um 6,2 mm variiert (siehe Tabelle 7), und dass bei vielen Patienten aufgrund von Hindernissen im Zugangsweg nicht alle 5 Mikroelektroden eingeführt werden konnten. Somit wird deutlich, dass das derzeit praktizierte präoperative Vorgehen mit der Verwendung von Standardparametern nur einen geringen Einfluss auf die intraoperative Anpassung der Lateralität der Stimulationselektrode ermöglicht.

Die Varianz der individuellen STN-Lage in Kombination mit einem Standardzielpunkt führt zu erheblichen Unterschieden des Stimulationsortes innerhalb des STN (siehe Abbildung 17). Als Ursache für die variablen STN- Positionen müssen vor allem anlagebedingte Schwankungen mit daraus resultierenden Unterschieden in der Neuronen-Migration während der Embryogenese angenommen werden. Eine diesbezügliche Studie von Reese und Pinsker et al.(47) konnte keine signifikanten Zusammenhänge zu variablen Ausdehnungen der umgebenden Strukturen (3. Ventrikel, Fornix, Nucleus Ruber) feststellen.



Eine präzisere präoperative Planung des Zielpunktes der STN-DBS unter Berücksichtigung der tatsächlichen STN-Lage im individuellen Patienten könnte die Wahrscheinlichkeit erhöhen, die Stimulationselektrode in den lateralen Anteilen des Kerngebietes zu platzieren. Dies würde nach unseren Ergebnissen zu einer Verbesserung des klinischen Outcomes, einer Reduktion der benötigten Stimulations-Spannung und somit zu einer Verlängerung der Batterielebenszeit des Impulsgebers führen.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine Varianz der Lage des Stimulationsortes auf der y-Achse des STN keinen signifikanten Einfluss auf das therapeutische Ergebnis der Behandlung hat. Für die präoperative Planung scheint somit die Berücksichtigung der Lateralität vordringlich.

#### **4.4 Methodik zur Bestimmung der STN- Position**

Um den Nucleus subthalamicus zur besseren präoperativen Zielpunktplanung zu lokalisieren, ist eine MRT-Bildgebung erforderlich. Aufgrund des hohen Eisengehaltes des Kerngebietes, und den daraus resultierenden Suszeptibilitätsartefakten(20), lässt sich der STN in axialen Schichten von den umgebenden Fasertrakten abgrenzen. Eine Abgrenzung in der kraniokaudalen Richtung ist in der MRT aufgrund der angrenzenden Substantia nigra mit ähnlicher Signalgebung erheblich schwieriger. Den intraoperativ durchgeführten elektrophysiologischen Ableitungen kommt hier die größte Bedeutung zu.

Bei einem MRT-basiertem präoperativen Planungsvorgang ist zu berücksichtigen, dass das MRT ein begrenztes räumliches Auflösungsvermögen hat. Bei Beurteilung einer nur wenige Millimeter durchmessenden Struktur, wie dem STN, kann es selbst unter Berechnung einer möglichst dünnen Schichtdicke zu signifikanten Ungenauigkeiten kommen (48-50). Weiterhin ist nicht sicher zu sagen, ob die in der T2-Wichtung hypointens imponierende Ausdehnung des STN (21, 22) tatsächlich der histologisch definierten Ausdehnung des Kerngebietes entspricht. Die von uns erhobenen Daten sprechen dafür, dass die MRT-basierte Zielpunktplanung trotz dieser Einschränkungen ein effektives Verfahren mit signifikantem Einfluss auf die Therapieergebnisse ist.

Bezüglich einer systematischen Anwendung der präoperativen, MRT-basierten Planung, sind weitere Variablen zu bedenken. So ist bis heute nicht systematisch untersucht worden, ob ein Fortschreiten der Parkinson-Erkrankung einen Einfluss auf den Eisengehalt des STN und damit auf dessen Darstellung im MRT hat. Sollten sich diesbezüglich in zukünftigen Studien neue Erkenntnisse bilden, könnte es notwendig werden, das Erkrankungsalter im Rahmen der Planung stärker zu berücksichtigen.

#### **4.5 Auswirkungen der Studie auf die klinische Praxis (Operationsplanung)**

Zur Planung einer operativen Implantation von Elektroden zur Hochfrequenzstimulation im Nucleus subthalamicus bei Patienten mit Morbus Parkinson scheint die Berücksichtigung der exakten Lage des Kerngebietes vorrangig vor der Berücksichtigung epidemiologischer oder krankheitsbedingter Patientendaten zu sein. Eine sorgfältige Operationsplanung, die auch die Lage des STN im T2- gewichteten MRT ins Kalkül zieht, ist von entscheidender Bedeutung.

Zur Optimierung der STN-Abbildung im MRT verwenden wir spezielle Sequenzen mit langer T2-Dauer. Die Bildgebung wird in Intubationsnarkose durchgeführt, um die Entstehung von Bewegungsartefakten weitestgehend einzuschränken. Anschließend sollte eine sorgfältige

Vermessung der Kerngrenzen, insbesondere von deren Lateralität, erfolgen, um eventuelle atypische STN-Lokalisationen feststellen und die Zielpunktkoordinaten entsprechend anpassen zu können. Der Zielpunkt sollte in den lateralen Anteilen des STN liegen. Eine Abweichung in anterior-posteriorer Richtung ist von weniger entscheidender Bedeutung.

#### **4.6 Vergleichbare Studien**

Eine Bostoner Arbeitsgruppe um S. Daniluk publizierte 2009 eine Studie an 117 STN von Parkinsonpatienten, in welcher die praktische Durchführbarkeit einer präoperativen 1,5 Tesla-MRT zur Visualisierung des STN dargestellt und die reine Zielpunktplanung anhand von Standardkoordinaten in Frage gestellt wurde (51). Eine wesentliche Aussage der Arbeit war die große Variabilität der STN-Grenzen und Ausdehnungen. Die Koordinaten der lateralen Kerngrenze variierten zwischen 11,9 und 18,7 mm, die der medialen zwischen 3,8 und 9,4 mm lateral von midACPC. Die anteriore Kerngrenze befand sich zwischen 5,7 mm anterior und 0,1 mm posterior, die posteriore Grenze zwischen 4,1 und 9,2 mm posterior von midACPC. Für die mediale Kerngrenze entsprach das einer mittleren Abweichung von 0,8 mm nach lateral, für die anteriore 0,8 mm nach posterior ( $P < 0,0001$ ) im Vergleich zu den Daten aus dem Schaltenbrand und Wahren Atlas (31).

#### **4.7 Methodisch bedingte Grenzen der Studie**

Das retrospektive Design der hier vorliegenden Studie sowie die geringe Anzahl eingeschlossener Patienten müssen als limitierend für die Aussage angeführt werden. Eine Validierung der Ergebnisse müsste im Rahmen einer randomisierten, prospektiven Untersuchung an einem größeren Patientenkollektiv vorgenommen werden. Zum Zeitpunkt der Erhebung der klinischen Daten zur Beurteilung der präoperativen Situation und des Outcomes nach 6 und 36 Monaten war die Fragestellung dieser Studie noch nicht entwickelt. Sie konnte somit keinen Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse haben. Dennoch wäre für eine wissenschaftlich korrekte Herangehensweise, im Rahmen einer prospektiven Untersuchung, ein doppelblindes Design notwendig.

Bei Beurteilung der hier vorgelegten Daten muss berücksichtigt werden, dass im Rahmen der Elektrodenimplantation mittels multitrajektorieller Mikroelektrodenableitung eine weitere Anpassung des Zielpunktes für die dauerhafte Stimulation erfolgte. Die Festlegung eines optimalen Stimulationsortes am einzelnen Patienten darf somit nicht allein der präoperativen MRT-basierten Zielpunktplanung zugeschrieben werden.

Die in dieser Studie erhobenen Koordinaten basieren auf der Annahme, dass es sich bei der bohnenförmigen, in der T2-gewichteten MRT hypointensen, in axialen Schichten zwischen

Capsula interna und Nucleus ruber im Mittelhirn liegenden Struktur, um das MR-morphologische Korrelat des Nucleus subthalamicus handelt. Es fehlend ausreichend valide Untersuchungen, welche bestätigen, dass diese Region tatsächlich exakt dem funktionellen STN entspricht.

Weiterhin muss als limitierender Faktor angeführt werden, dass die STN- Grenzen nur zweidimensional vermessen wurden. Diese einfache Vorgehensweise ermöglicht es jedoch anderen Implantationszentren, unproblematisch auf die hier angewandten Techniken zurückzugreifen und sie zur Verbesserung der klinischen Abläufe einzusetzen.

## 5 Zusammenfassung

Die Hochfrequenzstimulation des Nucleus subthalamicus (STN) ist heute eine etablierte Therapiemethode zur Behandlung des idiopathischen Parkinson Syndroms. In großen Studien konnte gezeigt werden, dass sie bei vielen Patienten den Bedarf an oraler Parkinsonmedikation senkt und die motorischen Komplikationen in Form von hypo- und hyperkinetischen Fluktuationen verbessert. Als Nucleus subthalamicus wird ein etwa 158 mm<sup>3</sup> messendes Kernareal im Dienzephalon bezeichnet. Es ist nach heutigem Wissen ein wesentlicher Bestandteil eines basalganglionären Regulationskreislaufs zur Planung motorischer Abläufe.

Für die Zielpunktplanung, der für die STN- Stimulation verwendeten Stimulationselektroden, werden heutzutage überwiegend Standardkoordinaten eingesetzt. Präoperative MRT-Aufnahmen werden zur Wahl eines sicheren Zugangsweges verwendet, um die Verletzung von im Zugangsweg lokalisierten wichtigen Strukturen, wie Blutgefäßen oder Ventrikeln, zu vermeiden.

Tierexperimentelle Arbeiten und anatomische Untersuchungen haben gezeigt, dass im dorsolateralen STN- Anteil v.a. sensomotorische Funktionen lokalisiert sind. Entsprechend haben vorhergehende klinische Studien bei Parkinson- Patienten mit STN- Stimulation Hinweise erbracht, dass eine Stimulation im dorsolateralen STN- Anteil bessere Ergebnisse zeigt als in anderen STN- Regionen. Ziel dieser Studie war es daher, zu untersuchen, inwieweit der klinische Effekt der STN- Stimulation auf die motorischen Parkinson-Symptome von der Position des aktiven Stimulationskontaktes innerhalb des im MRT definierten STN abhängt.

Hierzu wurde der STN bei 35 Parkinson- Patienten anhand präoperativer T2- gewichteter MRT- Aufnahmen in der axialen Ebene definiert und geometrisch in vier Quadranten eingeteilt. In postoperativen T1- gewichteten MRT- Aufnahmen konnten die Kontakte der implantierten Elektroden vermessen und anschließend anhand stereotaktischer Koordinaten graphisch in die definierten Quadranten projiziert werden. Zur Beurteilung des klinischen Effektes wurden die Patienten präoperativ, nach 6 und nach 36 Monaten evaluiert.

Wesentliche Ergebnisse dieser Untersuchung waren:

1. Die relative Position des Stimulationskontaktes auf der mediolateralen Querachse des STN beeinflusste signifikant die postoperative Reduktion des kontralateralen Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (lateralisierter UPDRS III) (ANCOVA,  $F(1,6)=18,65$ ,  $P<0,0001$ ). Andere Faktoren hatten keinen Einfluss auf den

lateralisierten UPDRS III. Entsprechend zeigten Stimulationselektroden im antero- bzw. posterolateralen STN- Quadranten mit  $68,7\pm 5,2\%$  bzw.  $49,3\pm 5,2\%$  eine signifikant höhere prozentuale Reduktion als solche im antero- bzw- posteromedialen Quadranten ( $21,2\pm 13,3\%$  bzw.  $17,6\pm 6,9\%$ ,  $P<0,01$ )

2. Patienten mit beiden Stimulationselektroden in lateralen Quadranten des rechten und linken STN zeigten einen besseren Effekt auf den Gesamt- UPDRS III ( $62,5\%\pm 3,8\%$ ) als Patienten mit beiden Kontakten in medialen Quadranten ( $15,1\pm 6,4\%$ ) und solchen mit Kontakten in einem medialen und einem lateralen Quadranten ( $35,2\pm 6,4\%$ ).
3. Die Nebenwirkungsschwelle für Kapseleffekte lag bei Kontakten in lateralen Quadranten niedriger als bei Kontakten in medialen Quadranten. Allerdings lagen die für die chronische Stimulation verwendeten Stimulationsparameter weit unterhalb dieser Nebenwirkungsschwelle.
4. Die Korrelationsanalyse zeigte, dass ein im stereotaktische Raum weiter medial gelegener STN mit einer weiter lateral gelegenen Position des Stimulationskontaktes im STN korreliert war (Pearson- Korrelation,  $P=0,001$ ).

Die Ergebnisse dieser Arbeit sprechen dafür, dass eine MRT-basierte Zielpunktplanung in laterale Anteile des MRT-definierten STN eine in der Praxis gut durchführbare Herangehensweise ist und möglicherweise zu einer deutlicheren Verbesserung der motorischen Funktionen von Parkinson- Patienten führt. Allerdings ist eine prospektive Studie notwendig, um diese Hypothese zu belegen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. Parkinson Study Group. *Jama*. 2000;284(15):1931-8.
2. Dupont E, Andersen A, Boas J, Boisen E, Borgmann R, Helgetveit AC, et al. Sustained-release Madopar HBS compared with standard Madopar in the long-term treatment of de novo parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand*. 1996;93(1):14-20.
3. Koller WC, Hutton JT, Tolosa E, Capilldeo R. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study. Carbidopa/Levodopa Study Group. *Neurology*. 1999;53(5):1012-9.
4. Poewe WH, Lees AJ, Stern GM. Low-dose L-dopa therapy in Parkinson's disease: a 6-year follow-up study. *Neurology*. 1986;36(11):1528-30.
5. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1484-91.
6. Constantinescu R, Romer M, McDermott MP, Kamp C, Kieburtz K. Impact of pramipexole on the onset of levodopa-related dyskinesias. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2007;22(9):1317-9. Epub 2007/05/31.
7. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE, et al. Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and L-dopa. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2006;21(11):1844-50. Epub 2006/09/08.
8. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial. The PKDS009 Study Group. *Drugs*. 1998;55 Suppl 1:23-30. Epub 1998/03/04.
9. Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, Jon Stoessl A, Watts RL, Poewe W, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord*. 2007;22(16):2409-17.

10. Baas HK, Schueler P. Efficacy of cabergoline in long-term use: results of three observational studies in 1,500 patients with Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 2001;46 Suppl 1:18-23.
11. Oertel W, Eggert KM, Reichmann H, Arnold G, Baas HK, Berg D, et al. Parkinson-Syndrome: Diagnostik und Therapie. In: Diener HC, Putzki N, editors. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.* Stuttgart, New York: Thieme Verlag; 2008. p. 82-112.
12. Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, Manson AJ, Hoffman M, Swinn L, et al. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2005;20(2):151-7. Epub 2004/09/25.
13. Nyholm D, Jansson R, Willows T, Remahl IN. Long-term 24-hour duodenal infusion of levodopa: outcome and dose requirements. *Neurology.* 2005;65(9):1506-7. Epub 2005/11/09.
14. Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, Olanow CW. Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease: a clinical and pharmacokinetic study. *Archives of neurology.* 2005;62(6):905-10. Epub 2005/06/16.
15. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2006;21 Suppl 14:S290-304. Epub 2006/08/08.
16. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine.* 2006;355(9):896-908. Epub 2006/09/01.
17. Karachi C, Yelnik J, Tande D, Tremblay L, Hirsch EC, Francois C. The pallidosubthalamic projection: an anatomical substrate for nonmotor functions of the subthalamic nucleus in primates. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2005;20(2):172-80. Epub 2004/09/24.
18. Bardinet E, Bhattacharjee M, Dormont D, Pidoux B, Malandain G, Schupbach M, et al. A three-dimensional histological atlas of the human basal ganglia. II. Atlas deformation

strategy and evaluation in deep brain stimulation for Parkinson disease. *Journal of neurosurgery*. 2009;110(2):208-19. Epub 2008/11/04.

19. Yelnik J, Bardinet E, Dormont D, Malandain G, Ourselin S, Tande D, et al. A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data. *NeuroImage*. 2007;34(2):618-38. Epub 2006/11/18.

20. Ashkan K, Blomstedt P, Zrinzo L, Tisch S, Yousry T, Limousin-Dowsey P, et al. Variability of the subthalamic nucleus: the case for direct MRI guided targeting. *British journal of neurosurgery*. 2007;21(2):197-200. Epub 2007/04/25.

21. Patel NK, Khan S, Gill SS. Comparison of atlas- and magnetic-resonance-imaging-based stereotactic targeting of the subthalamic nucleus in the surgical treatment of Parkinson's disease. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2008;86(3):153-61. Epub 2008/03/13.

22. Richter EO, Hoque T, Halliday W, Lozano AM, Saint-Cyr JA. Determining the position and size of the subthalamic nucleus based on magnetic resonance imaging results in patients with advanced Parkinson disease. *Journal of neurosurgery*. 2004;100(3):541-6. Epub 2004/03/24.

23. Slavin KV, Thulborn KR, Wess C, Nersesyan H. Direct visualization of the human subthalamic nucleus with 3T MR imaging. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2006;27(1):80-4. Epub 2006/01/19.

24. Dormont D, Ricciardi KG, Tande D, Parain K, Menuel C, Galanaud D, et al. Is the subthalamic nucleus hypointense on T2-weighted images? A correlation study using MR imaging and stereotactic atlas data. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2004;25(9):1516-23. Epub 2004/10/27.

25. Schrader B, Hamel W, Weinert D, Mehdorn HM. Documentation of electrode localization. *Mov Disord*. 2002;17 Suppl 3:S167-74.

26. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 2003;349(20):1925-34. Epub 2003/11/14.

27. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 1998;339(16):1105-11. Epub 1998/10/15.
28. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Xie J, Benazzouz A, et al. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*. 1998;121 ( Pt 3):451-7. Epub 1998/04/29.
29. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 2001;345(13):956-63. Epub 2001/09/29.
30. Kumar R, Lozano AM, Montgomery E, Lang AE. Pallidotomy and deep brain stimulation of the pallidum and subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 1998;13 Suppl 1:73-82. Epub 1998/06/05.
31. Schaltenbrand G, Hassler RG, Wahren W. Atlas for stereotaxy of the human brain / by Georges Schaltenbrand and Waldemar Wahren. 2d, rev. and enl. ed. ed. Germany: Stuttgart : Thieme, 1977; 1977.
32. Lefaucheur JP, Gurruchaga JM, Pollin B, von Raison F, Mohsen N, Shin M, et al. Outcome of bilateral subthalamic nucleus stimulation in the treatment of Parkinson's disease: correlation with intra-operative multi-unit recordings but not with the type of anaesthesia. *Eur Neurol*. 2008;60(4):186-99.
33. Tsai ST, Lin SH, Chou YC, Pan YH, Hung HY, Li CW, et al. Prognostic factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a comparative study between short- and long-term effects. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2009;87(4):241-8.
34. Benabid AL, Deuschl G, Lang AE, Lyons KE, Rezai AR. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21 Suppl 14:S168-70.
35. Garcia PJ, Muniz de Iguesson J, Ayerbe J, Alonso Frech F, Garcia Torres A, Contreras A, et al. [Predictive clinical factors of response to subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease]. *Neurologia*. 2007;22(1):1-4. Epub 2007/02/23. Factores clinicos predictivos de la respuesta a la estimulación subtalámica en la enfermedad de Parkinson.

36. Kleiner-Fisman G, Fisman DN, Sime E, Saint-Cyr JA, Lozano AM, Lang AE. Long-term follow up of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson disease. *Journal of neurosurgery*. 2003;99(3):489-95. Epub 2003/09/10.
37. Pahwa R, Wilkinson SB, Overman J, Lyons KE. Preoperative clinical predictors of response to bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2005;83(2-3):80-3. Epub 2005/07/12.
38. Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Mesnage V, Bonnet AM, Pillon B, et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*. 2002;125(Pt 3):575-83. Epub 2002/03/02.
39. Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M, Lozano AM. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain*. 2004;127(Pt 1):4-20.
40. Miyachi S, Lu X, Imanishi M, Sawada K, Nambu A, Takada M. Somatotopically arranged inputs from putamen and subthalamic nucleus to primary motor cortex. *Neurosci Res*. 2006;56(3):300-8.
41. Gross RE, Krack P, Rodriguez-Oroz MC, Rezaei AR, Benabid AL. Electrophysiological mapping for the implantation of deep brain stimulators for Parkinson's disease and tremor. *Mov Disord*. 2006;21 Suppl 14:S259-83.
42. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science*. 1990;249(4975):1436-8.
43. Funkiewiez A, Ardouin C, Cools R, Krack P, Fraix V, Batir A, et al. Effects of levodopa and subthalamic nucleus stimulation on cognitive and affective functioning in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(10):1656-62.
44. Le Jeune F, Drapier D, Bourguignon A, Peron J, Mesbah H, Drapier S, et al. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease induces apathy: a PET study. *Neurology*. 2009;73(21):1746-51.
45. Haegelen C, Rouaud T, Darnault P, Morandi X. The subthalamic nucleus is a key-structure of limbic basal ganglia functions. *Med Hypotheses*. 2009;72(4):421-6.

46. Herzog J, Reiff J, Krack P, Witt K, Schrader B, Mueller D, et al. Manic episode with psychotic symptoms induced by subthalamic deep brain stimulation in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;in press.
47. Reese R, Pinsker MO, Herzog J, Wodarg F, Steigerwald F, Potter-Nerger M, et al. The atypical subthalamic nucleus-An anatomical variant relevant for stereotactic targeting. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2012;27(4):544-8. Epub 2012/03/01.
48. Aziz TZ, Nandi D, Parkin S, Liu X, Giladi N, Bain P, et al. Targeting the subthalamic nucleus. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2001;77(1-4):87-90.
49. Zonenshayn M, Rezai AR, Mogilner AY, Beric A, Sterio D, Kelly PJ. Comparison of anatomic and neurophysiological methods for subthalamic nucleus targeting. *Neurosurgery*. 2000;47(2):282-92; discussion 92-4.
50. Sterio D, Zonenshayn M, Mogilner AY, Rezai AR, Kiproviski K, Kelly PJ, et al. Neurophysiological refinement of subthalamic nucleus targeting. *Neurosurgery*. 2002;50(1):58-67; discussion -9.
51. Daniluk S, K GD, Ellias SA, Novak P, Nazzaro JM. Assessment of the variability in the anatomical position and size of the subthalamic nucleus among patients with advanced Parkinson's disease using magnetic resonance imaging. *Acta neurochirurgica*. 2010;152(2):201-10; discussion 10. Epub 2009/10/07.

## **7 Danksagung**

Allen voran möchte ich Privatdozent Dr. med. Jan Herzog für die umfangreiche, geduldige, kompetente und sehr freundschaftliche Unterstützung, von der Planung bis zur Fertigstellung dieser Arbeit, danken. Ohne diese Hilfe hätte ich viele der angefallenen Probleme nicht lösen können.

Außerdem gilt mein Dank Prof. Dr. med. Günter Deuschl für die Überlassung des Themas und die begleitende klinische Ausbildung, Prof. Dr. med. Jens Volkmann für die fachliche Beratung und die sehr lehrreiche Zusammenarbeit in den Bewegungsstörungenambulanz und Dr. med. René Reese für die Hilfe bei der Veröffentlichung der Arbeit.

Nicht weniger danke ich Frau Svea Hensel, sowie Mattis und Mia-Lotta Wodarg für die Unterstützung, Geduld und Motivation außerhalb des klinischen Alltags.

## 8 Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Fritz Wodarg  
Geburtsdatum: 14.01.1977  
Geburtsort: Hamburg  
Nationalität: Deutsch  
Wohnhaft: Wilhelminenstraße 27, 24103 Kiel

### Beruflicher Werdegang:

1999 – 2002 Medizinstudium an der Universität Hamburg  
2002 – 2006 Medizinstudium an der Christian-Albrecht Universität Kiel  
05/2006 Approbation als Arzt  
2006 – 2010 Assistenzarzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter der Neurologischen  
Klinik am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
Seit 2010 Assistenzarzt des Institutes für Neuroradiologie am  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

### Veröffentlichungen:

- Reese R, Pinsker MO, Herzog J, Wodarg F, Steigerwald F, Pötter-Nerger M, et al. 2012. „The atypical subthalamic nucleus-an anatomical variant relevant for stereotactic targeting“. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* (Januar 4). doi:10.1002/mds.24902. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22371222>.

### Mitgliedschaften:

- Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie
- Deutsche Röntgengesellschaft
- European Society of Radiology
- European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy