

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie der Universität zu Köln

Klinik und Poliklinik für Neurologie

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

Langzeiteffekte der Tiefen Hirnstimulation mit kurzen Pulsbreiten bei Patienten mit Parkinson- Krankheit

-

A Randomized, Double-Blinded Crossover Trial of Short Versus Conventional Pulse Width Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Lisa Gerus
aus München

promoviert am 29.09.2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. M. Barbe
2. Gutachter: Professor Dr. med. L. Burghaus

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten: Dr. Jan Niklas Petry-Schmelzer, Dr. Hannah Jergas, Dr. Paul Reker, Dr. Julia K. Steffen, Dr. Haidar S. Dafsari, Dr. Juan Carlos Baldermann-Weiß, Universitätsprofessor Dr. Gereon R. Fink, Universitätsprofessorin Dr. Veerle Visser-Vandewalle, Dr. Till A. Dembek, Universitätsprofessor Dr. Michael T. Barbe.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zum eigenen Anteil der Dissertation:

Die vorliegende Studie wurde von Dr. Petry-Schmelzer, Dr. Paul Reker, Dr. Till Dembek und Univ.-Prof. Dr. Barbe konzipiert. Die Rekrutierung der Patienten für das Forschungsprojekt erfolgte durch mich in Zusammenarbeit mit Dr. Petry-Schmelzer. Die Organisation der Untersuchungstermine, die klinische Beurteilung der Patienten, die Durchführung von Interviews, die Erstellung von Ton- und Videoaufnahmen, sowie die telefonische Betreuung und Nachschulung der Patienten während der Studie erfolgte in eigenständiger Arbeit durch mich mit den Ärzten Dr. Petry-Schmelzer, Dr. Paul Reker und Dr. Julia Steffen in beratender Funktion. Die Auswertung der Daten erfolgte durch mich. Ausgenommen hiervon ist die verblindete Auswertung des UPDRS-Scores anhand der von mir angefertigten Videoaufnahmen, welche durch die AG Bewegungsstörungen und Tiefe Hirnstimulation erfolgte. Die Interpretation der Ergebnisse und das Erstellen des Manuskriptes „A Randomized, Double-Blinded Crossover Trial of Short Versus Conventional Pulse Width Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease“, erfolgte durch Dr. Petry-Schmelzer. Ich beteiligte mich durch Überprüfung der statistischen Analyse und des Manuskripts, welches anschließend am 08.07.2022 in der Fachzeitschrift „Journal of Parkinson's Disease“ veröffentlicht wurde.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 11.04.2025

Unterschrift:

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1. ZUSAMMENFASSUNG	6
2. EINLEITUNG	7
2.1 Was ist die Parkinson-Krankheit?	7
2.2 Pathophysiologie der Parkinson-Krankheit	9
2.3 Medikamentöse Therapie der Parkinson-Krankheit	10
2.4 Tiefe Hirnstimulation bei der Parkinson-Krankheit	11
2.4.1. Implantation und Zielpunkt	12
2.4.2. Klinische Wirkung der Tiefen Hirnstimulation	13
2.4.3. Risiken und Nebenwirkungen der Tiefen Hirnstimulation	13
2.4.4. Stimulationsparameter	15
2.5 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	17
3. PUBLIKATION	22
4. DISKUSSION	36
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	36
4.1.1. Klinische Parameter	36
4.1.2. Stromverbrauch	36
4.2 Diskussion der Studie und ihrer Ergebnisse	37
4.2.1. Diskussion der Ergebnisse	37
4.2.2. Diskussion des Studiendesigns	41
4.3 Schlussfolgerung und Ausblick	42
5. LITERATURVERZEICHNIS	43
6. ANHANG	48
6.1 Abbildungsverzeichnis	48
6.2 Tabellenverzeichnis	48

Abkürzungsverzeichnis

PK	Parkinson-Krankheit
STN	Nucleus subthalamicus
THS	Tiefe Hirnstimulation
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MDS-UPDRS	Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MAO-B	Monaminoxidase-B
VIM	Nucleus ventralis intermedius
GPI	Globus pallidus internus
PW30	Versuchsbedingung mit 30µs
PW60	Versuchsbedingung mit 60µs
PDQ-39 SI	Parkinson's disease questionnaire 39-Item Quality of Life Questionnaire Summary Index
NMSQ	Non-motor-Symptoms Questionnaire
VAS	Visuelle Analogskala
CPP	charge per pulse
TEED	total electrical energy delivered - insgesamt abgegebene elektrische Energie
BCI	battery charge index – Batterieentladung
THS _{KP}	THS mit kurzer Pulsbreite
THS _{LP}	THS mit langer Pulsbreite
NW	Nebenwirkungen

1. Zusammenfassung

Die tiefe Hirnstimulation (THS) des Nucleus subthalamicus (STN) ist eine etablierte Behandlung für Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit (PK). Das Therapieverfahren ermöglicht eine deutliche Verbesserung von Lebensqualität, motorischen und nicht-motorischen Symptomen sowie eine Reduktion der dopaminergen Medikation. Frühere Studien deuteten darauf hin, dass die Verwendung von kurzen Pulsbreiten das therapeutische Fenster vergrößern und gleichzeitig die motorische Symptomkontrolle aufrechterhalten könnte.

In dieser monozentrischen, doppelblinden, randomisierten Crossover-Studie wurde an 19 Patienten mit Parkinson-Krankheit und STN-THS untersucht, ob die Stimulation mit einer kurzen Pulsbreite von 30 μ s über einen Zeitraum von 4 Wochen bei Parkinson-Patienten die gleiche motorische Kontrolle ermöglicht wie die herkömmliche 60 μ s-Stimulation.

Die Ergebnisse zeigen keinen Unterschied in der Kontrolle der motorischen Symptome zwischen den beiden Behandlungsbedingungen. Bei den sekundären Ergebnissen gab es keinen Unterschied beim Energieverbrauch, bei den nicht-motorischen Symptomen, bei den Nebenwirkungen und bei der Messung der Lebensqualität. Auf individueller Ebene waren die Patienten, die 30 μ s bevorzugten, in der 60 μ s-Einstellung tendenziell dyskinetischer, während die Patienten, die 60 μ s bevorzugten, in der 30 μ s-Einstellung mehr Zeiten im OFF-Zustand hatten.

Diese Resultate legen nahe, dass kurze Impulsbreiten (30 μ s) die gleiche motorische Symptomkontrolle wie die konventionelle Stimulation (60 μ s) ohne Unterschiede in der Energieeffizienz bieten. Künftige Studien mit höheren Patientenzahlen sind erforderlich, um dieses Ergebnis zu bestätigen und einen potenziellen Nutzen kurzer Pulsbreiteneinstellungen bei Patienten mit ausgeprägter Dyskinesie zu untersuchen, um eine bestmögliche therapeutische Effektivität der tiefen Hirnstimulation für dieses Patientenkollektiv zu ermöglichen.

2. Einleitung

2.1 Was ist die Parkinson-Krankheit?

Die Parkinson-Krankheit (PK) ist eine der häufigsten Bewegungsstörungen mit einer altersabhängigen Prävalenz. So liegt diese auf die Gesamtbevölkerung bezogen zwischen 0,1-0,2%, in der Altersgruppe über 60 Jahren hingegen bei 1%. Das durchschnittliche Manifestationsalter der Erkrankung ist 65 bis 70 Jahre. Ein Erkrankungsbeginn vor dem 40. Lebensjahr ist häufig mit genetischen Varianten assoziiert und kommt bei weniger als 5% der Patienten vor. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen.¹

Die Parkinson-Krankheit ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nicht vererbbar. Diese als sporadische PK bezeichnete Form ist definiert als Synukleinopathie, bei der sich fehlgefaltetes alpha Synuklein in Form von Lewy-Körperchen im Gehirn ablagert.²

Die S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie² empfiehlt eine Diagnosestellung anhand der von Postuma et al. in 2015 veröffentlichten neuen Diagnosekriterien „Movement Disorder Society Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease“ (MDS-Kriterien)³. Die Kriterien fußen auf der Diagnose eines Parkinsonsyndroms anhand der motorischen Symptome Bradykinese in Kombination mit mindestens einem weiteren Symptom aus Rigor und/oder Tremor. Zudem beschreiben sie ein mehrstufiges Vorgehen zur Diagnosesicherung unter Einbezug von supportiven Kriterien, Ausschlusskriterien und red flags (vgl. Tabelle 1). Eine klinisch etablierte Diagnose kann dann gestellt werden, wenn mindestens zwei supportive Kriterien erfüllt sind, ohne dass red flags oder Ausschlusskriterien nachweisbar sind. Die Leitlinie beschreibt, dass weiterhin erwogen werden kann, die Diagnose einer PK anhand der bislang häufig genutzten „UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria“⁴ zu stellen. Sensitivität und Spezifität dieser Kriterien sind denen der MDS-Kriterien im Vergleich allerdings unterlegen und daher mussten Diagnosen im Verlauf häufig revidiert werden.² Die PK verläuft progredient. Der Krankheitsverlauf lässt sich in Phasen unterteilen: In der präklinischen Phase hat der neurodegenerative Prozess bereits begonnen, jedoch liegen noch keine spezifischen Symptome vor.² Im Frühstadium der Erkrankung leiden Patienten häufig unter nicht-motorischen Symptomen wie Riechstörungen, Verstopfung, Depression, Tagesmüdigkeit und REM-Schlafverhaltensstörung. Dieses Stadium wird auch als prämotorische Phase der Krankheit bezeichnet, da in diesem Zeitraum die klassische motorische Symptomatik noch nicht auftritt.⁵ Treten nicht-motorische Symptome und leichte motorische Anzeichen auf, die noch nicht die Kriterien für die Diagnose eines klassischen Parkinson-Syndroms und somit der PK erfüllen, spricht man von der prodromalen Phase der Erkrankung.⁶

Tabelle 1 - MDS-Diagnosekriterien der Parkinson-Krankheit nach Postuma et al.³

1. Vorliegen eines Parkinson-Syndroms
Bradykinesie in Kombination mit mindestens einem der Symptome • Rigor • Ruhetremor
2. Fehlen von absoluten Ausschlusskriterien
• eindeutige Kleinhirnanomalien • abwärtsgerichtete supranukleäre vertikale Blickparese • mögliche frontotemporalen Demenz oder primär progrediente Aphasie innerhalb der ersten 5 Jahren der Erkrankung • auf die unteren Gliedmaßen beschränkte Parkinson-Symptome (>3 Jahre) • Behandlung mit Dopaminrezeptorblocker oder dopaminabbauendem Mittel, die mit medikamentös induziertem Parkinsonismus vereinbar ist • Fehlendes Ansprechen auf hochdosiertes Levodopa trotz eines mindestens mittelschweren Krankheitsverlaufs • Eindeutiger kortikaler sensorischer Verlust, deutliche ideomotorische Apraxie der Gliedmaßen oder progressive Aphasie • Normales funktionelles Neuroimaging des präsynaptischen dopaminergen Systems • Vorliegen einer Erkrankung, die bekanntermaßen Parkinsonismus hervorruft oder ein alternatives Syndrom ist wahrscheinlicher
3. Vorliegen supportive Kriterien
• Eindeutig positives Ansprechen auf dopaminerge Therapie (z.B. >30 % im UPDRS III bei Levodopa-Test) • Levodopa-induzierte Dyskinesie • Ruhetremor einer Gliedmaße • Riechverlusts oder kardiale sympathische Denervierung in der MIBG-Szintigraphie
4. Fehlen von red flags
• Rasches Fortschreiten der Gangstörung, die innerhalb von 5 Jahren nach Auftreten eine regelmäßige Benutzung des Rollstuhls erfordert • Kein Fortschreiten der motorischen Symptome über 5 oder mehr Jahre • schwere Dysphonie oder Dysarthrie oder schwere Dysphagie innerhalb der ersten 5 Jahre • Inspiratorische Dysfunktion • Schwere autonome Störungen in den ersten 5 Jahren der Erkrankung • Rezidivierende Stürze (>1/Jahr) aufgrund von Gleichgewichtsstörungen innerhalb von 3 Jahren nach Krankheitsbeginn • Dystoner Anterokollis oder Kontrakturen der Hände oder Füße innerhalb von 10 Jahren • Fehlen eines der üblichen nichtmotorischen Symptome der Krankheit wie Schlafstörungen, autonome Dysfunktion, Hyposmie oder psychiatrische Störungen trotz 5 Jahren Krankheitsdauer • Anderweitig nicht-erklärbare Pyramidenbahnzeichen • Bilaterale symmetrische Parkinson-Symptomatik ohne Seitendominanz

Die durchschnittliche Latenzzeit zwischen dem Auftreten der REM-Schlafverhaltensstörung und dem Auftreten von motorischen Parkinson-Symptomen beträgt 12-14 Jahre, so dass die Diagnosestellung PK erst sehr verzögert möglich ist.⁷ Im Krankheitsverlauf kommt es zu einer Verschlechterung der motorischen Fähigkeiten, die zunächst noch symptomatisch behandelt werden kann. In der fortgeschrittenen Phase treten jedoch Komplikationen im Zusammenhang mit der Therapie auf, darunter motorische und nicht-motorische Fluktuationen und Dyskinesien. In der Spätphase der PK stehen behandlungsresistente Symptome im Vordergrund, darunter axial-motorische Symptome wie posturale Instabilität, Freezing des Gangs, Stürze, Schluckstörungen, Halluzinationen und Sprachschwierigkeiten. Zu den nicht-motorischen Symptomen der Spätphase gehören vegetative Symptome wie Harninkontinenz, Verstopfung mit täglichem Bedarf an Abführmitteln und orthostatische Dysregulation.⁸ Außerdem tritt besonders häufig Demenz auf. Sie betrifft 83% der Parkinson-Patienten, die bereits 20 Jahre an der Krankheit leiden.⁹

Die Erkrankung ist heterogen und kann in verschiedene Subtypen unterteilt werden, deren Klassifizierung früher auf rein motorischen Subtypen basierte (u.a. akinetisch-rigider vs. Tremordominanztyp), mittlerweile jedoch auch nicht-motorische Symptome mit einbezieht.²

Bei der multifaktoriellen Genese der Erkrankung spielen sowohl Umweltfaktoren als auch genetische Veränderungen eine Rolle. Die wichtigsten Risikofaktoren sind hohes Alter und männliches Geschlecht. Es wurde zudem ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei Personen mit einer familiären Vorgeschichte der Parkinson-Krankheit festgestellt.⁵

2.2 Pathophysiologie der Parkinson-Krankheit

Bei der Parkinson-Krankheit sammelt sich alpha-Synuclein in intrazellulären Einschlüssen in neuronalen Perikarya (Lewy-Körperchen) und neuronalen Fortsätzen (Lewy-Neuriten) an. Der Krankheitsprozess betrifft dabei sowohl Neuronen des zentralen als auch Neuronen des peripheren autonomen Nervensystems.¹⁰ Schon in frühen Krankheitsstadien kommt es zu einem progredienten Untergang dopaminerger Neurone in der pars compacta der substantia nigra, die ins Putamen projizieren aber auch viele andere Hirnareale wie Amygdala, Hypothalamus, Locus ceruleus und Meynert-Kern sind vom Neuronenverlust betroffen.¹⁰ Die abgestorbenen Neuronen werden durch ansässige Mikroglia phagozytiert, was im Bereich der Substantia nigra und des Locus ceruleus durch das Vorkommen von Neuromelanin im Zytoplasma der Mikroglia nachgewiesen werden kann. Es kommt zu einer aktiven Entzündungsreaktion im Gehirn, die in erster Linie durch Astrozyten und Mikroglia vermittelt wird.¹⁰ Laut der neuropathologischen Stadien von Braak et al.¹¹ tritt die Lewy-Pathologie als erstes in kaudalen Hirnnervenkernen und dem bulbus olfactorius auf, bevor der Krankheitsprozess im Hirnstamm über Pons und Mittelhirn aufsteigt und schließlich auch kortikale Areale erreicht. Diese Erkenntnisse sind insofern besonders interessant, als dass die vermutete zeitliche und räumliche Progression der Lewy-Pathologie den klinischen Verlauf der

PK zu erklären scheint. So könnten die frühen Stadien, in denen die Lewy-Körperchen erst peripher auftreten mit dem Auftreten prämotorischer Symptome wie der Geruchsstörung korrespondieren. Im mittleren Stadium, in dem auch die Substantia nigra betroffen ist, treten motorische Symptome auf, und die finalen Stadien mit kortikaler Beteiligung gingen mit den nicht-motorischen Einschränkung der fortgeschrittenen Krankheit wie der Demenz einher.¹¹ Irwin et al. konnten zeigen, dass der Schweregrad des kortikalen Befalls mit Lewy-Körperchen tatsächlich mit Demenz assoziiert ist.¹² Des Weiteren sind neben dem Untergang dopaminergener Neurone in der Pars compacta der Substantia Nigra, der vor allem für die motorischen Kardinalsymptome verantwortlich ist, auch das serotonerge, noradrenerge und cholinerge System vom Zellverlust betroffen. Dies bedingt viele weitere motorische und nicht motorische Symptome wie Freezing, Depressionen, Halluzinationen, Obstipationsneigung und orthostatische Dysregulation.¹³ Neuere Erkenntnisse deuten darauf hin, dass alpha-Synuklein sich in der Entstehung der PK wie ein Prion, also ein Infektionserreger aus fehlgefalteten Proteinen verhalten könnte. Prionenproteine neigen zur Bildung potenziell toxischer Amyloid-Plaques, die Neurodegeneration verursachen. Die Aufnahme von alpha-Synuklein in gesunde Neurone, seine intrazelluläre Aggregation und die Ausweitung des pathologischen Vorgangs auf anatomische Nachbarstrukturen konnte in-vitro und in in-vivo in Mäusen nachgewiesen werden. Bei Mäusen die eine Injektion von alpha-Synuclein in das Striatum erhalten haben, ließ sich die Neurodegeneration in der Substantia nigra pars compacta (SNc) und motorischen Dysfunktion beobachten.¹⁴ Einige Studien¹⁵⁻¹⁷ legen nahe, dass sich der pathologische Prozess vom Darm auf das Gehirn ausbreitet, wobei ein dysreguliertes Mikrobiom als Ursache vermutet wird. Es wird davon ausgegangen, dass lokale und systemische Entzündungen im Darm die enterischen Neuroglia aktivieren und letztlich die Alpha-Synuclein-Fehlfaltung auslösen. Diese Entzündungen entstehen durch eine Überstimulierung des angeborenen Immunsystems aufgrund einer Fehlbesiedlung des Darms und/oder einer bakteriellen Überbesiedelung des Dünndarms zusammen mit einer erhöhten Durchlässigkeit der Darmbarriere.¹⁵⁻¹⁷

2.3 Medikamentöse Therapie der Parkinson-Krankheit

Die im Folgenden beschriebene Pharmakotherapie der Parkinson-Krankheit basiert auf der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.² Die medikamentöse Therapie der PK sollte rechtzeitig, altersgerecht und effizient begonnen werden. Ziel der initialen Monotherapie im frühen Stadium der PK ist die symptomatische Kontrolle der Funktionsbeeinträchtigung, da bisher keine krankheitsmodifizierende Therapie existiert. Schon mehrere Jahrzehnte ist Levodopa, die Vorstufe von Dopamin, die Standard-Therapie für die PK. Levodopa wird im Körper durch Dopa-Decarboxylasen zu Dopamin umgewandelt. Um den Übertritt durch die Blut-Hirnschranke zu erhöhen, wird der Wirkstoff mit peripheren Dopa-Decarboxylase-Inhibitoren wie Benserazid oder Carbidopa kombiniert. Alternativ

können non-ergoline Dopaminagonisten (Pramipexol, Ropinirol, Piribedil, Rotigotin), die v.a. an D2-Rezeptoren binden, zur Monotherapie genutzt werden. MAO-B-Hemmer blockieren den enzymatischen Abbau von Dopamin, sodass dessen Spiegel im Striatum erhöht wird. Die Wirkstoffe Rasagilin und Selegilin sind zwar in der Monotherapie der PK etabliert, aber weniger effektiv als Levodopa und spielen daher eine untergeordnete Rolle.

Im Krankheitsverlauf, insbesondere in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, können Wirkfluktuationen von Levodopa auftreten. Patienten erleben dabei abwechselnd Phasen mit unterschiedlich guter Symptomkontrolle, wobei jene mit guter Beweglichkeit als ON-Phasen und jene mit schlechter als OFF-Phasen bezeichnet werden. Beim Abklingen der Levodopa-Wirkung kommt es zur sogenannten „end of dose“-Akinesie. Des Weiteren kommt es zum Zeitpunkt der maximalen Wirksamkeit von Levo-Dopa zu „Peak dose“-Dyskinesien, in Form von unwillkürlichen, choreatiformen Bewegungen. Diese motorischen Komplikationen können auch unter optimierter konventioneller Pharmakotherapie auftreten, da die Anzahl der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra im Verlauf weiter abnimmt und pulsatil aufgenommenes Levodopa nicht mehr kontinuierlich abgegeben werden kann, was Patienten als Wirkverlust spüren. Mögliche Therapieansätze bei motorischen Fluktuationen sind eine Kombinationspharmakotherapie oder auch die tiefe Hirnstimulation.

2.4 Tiefe Hirnstimulation bei der Parkinson-Krankheit

Die tiefe Hirnstimulation (THS) ist ein etabliertes Verfahren für die langfristige Therapie der PK, bei der Elektroden in eine bestimmte subkortikale Zielregion im Gehirn implantiert werden, die dauerhaft hochfrequente elektrische Reize an das Gewebe abgeben.

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie empfiehlt die bilaterale THS im Bereich des Nucleus subthalamicus (STN) folgenden Patienten mit PK:²

Patienten, die eine der folgenden Krankheitsausprägungen aufweisen:

- medikamentös nicht behandelbare motorische Fluktuationen mit und ohne Dyskinesien und
- deren Symptome auf Levodopa ansprechen (> 33% des UPDRS III, Tremor muss nicht ansprechen)
- keine Frühsymptome einer Demenz haben (Mattis Score > 130)
- keine signifikante psychische oder somatische Komorbidität haben
- keine neurochirurgischen Kontraindikationen haben.

Außerdem kann das Verfahren laut Leitlinie Patienten ≤ 60 Jahren mit nachgewiesener PK und mindestens 4-jähriger Krankheitsdauer schon in den ersten drei Jahren nach Beginn von Fluktuationen mit oder ohne Dyskinesien angeboten werden, wenn

- deren Symptome auf Levodopa ansprechen (> 50% des UPDRS III, Tremor muss nicht ansprechen)

- sie keine Frühsymptome einer Demenz haben (Mattis Score > 130)
- sie keine signifikante psychische oder somatische Komorbidität haben
- sie keine neurochirurgischen Kontraindikationen haben.

Da die Therapie mit einem operativen Eingriff und damit besonderen Risiken verbunden ist, erhält eine kritische prä-operative Indikationsprüfung besondere Bedeutung zur individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung. Diese sollte in Zusammenarbeit von Neurologen, Neurochirurgen, Psychiatern und weiteren therapeutischen Berufsgruppen wie Neuropsychologen und Logopäden erfolgen. Sie umfasst neben der ausführlichen Dokumentation der motorischen Symptome und eines L-Dopa-Tests auch eine neuropsychologische Testung, eine psychiatrische Vorstellung, eine logopädische Evaluation, eine neurochirurgische Evaluation sowie ein C-MRT.¹⁸

2.4.1. Implantation und Zielpunkt

Die Implantation der Elektroden erfolgt in einer stereotaktisch geführten Operation. In den meisten Zentren wird das Verfahren mit einem stereotaktischen Rahmen durchgeführt, in dem der Schädel des Patienten fixiert ist. Nach der Platzierung des Rahmens werden CT- und MRT-Aufnahmen angefertigt. Dann kann der Zielpunkt computergestützt berechnet werden, um über die Koordinaten für den Rahmen Eintrittswinkel und Tiefe der Implantation festzulegen. Die Operation erfolgt in der Regel am wachen Patienten nach Absetzen der Parkinson-Medikation.¹⁹ Die genaue Platzierung der Elektroden wird anhand einer Teststimulation und der Auswertung der Mikroelektroden-Aufzeichnungsdaten bestimmt. Dabei werden Wirkung und eventuelle Nebenwirkungen erhoben, indem die Reaktion des Patienten auf die Stimulation untersucht wird. In einem zweiten Schritt wird der Impulsgeber (IPG) unter Vollnarkose unter dem Schlüsselbein implantiert und an die Elektroden angeschlossen.²⁰

Es gibt dabei drei Hirngebiete als potenzielle Zielpunkte der Elektrodenimplantation: den Nucleus ventralis intermedius des Thalamus (VIM), den Nucleus subthalamicus (STN) und den Globus pallidus internus (GPI). In Deutschland wird bei der überwiegenden Zahl der Patienten die Implantation im Nucleus subthalamicus vorgenommen.²¹ In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die tiefe Hirnstimulation sowohl des Globus pallidus internus als auch des Nucleus subthalamicus bei der Behandlung von motorischen Komplikationen der PK sicher und wirksam sind, in Bezug auf die Reduktion der dopaminergen Medikation ist die tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus der GPI-Stimulation allerdings überlegen.^{22,23} Des Weiteren wurde für die THS des GPI trotz sehr guten Anfangseffekte nach mehreren Jahren über Toleranzerscheinungen berichtet, was dazu beigetragen hat, dass die STN-THS der GPI-THS vorgezogen wurde. Durch die THS des Nucleus ventralis intermedius des Thalamus (Vim) ist im Unterschied zu den beiden anderen Zielpunkten nur eine Besserung des Tremors

zu erwarten. Da selbst Parkinson-Patienten mit tremordominanter Symptomatik in frühen Stadien langfristig unter Akinesie leiden, spielt die VIM-DBS zur Behandlung der PK eine untergeordnete Rolle.²¹

2.4.2. Klinische Wirkung der Tiefen Hirnstimulation

Es gibt fünf Studien²⁴⁻²⁸, die für PK mit medikamentös nicht behandelbaren motorischen Fluktuationen und Dyskinesien oder einem medikamentös nicht kontrollierbaren Tremor übereinstimmend zeigen konnten, dass die STN-THS gegen die Kernsymptome besser wirksam ist als die beste medikamentöse Therapie. Insbesondere die schlechteste Beweglichkeit der Patienten wurde durch die STN-THS stark verbessert. Als weitere Vorteile wurden eine Verkürzung der OFF-Phasen (25-68%) sowie eine Verringerung der Dyskinesie (40-60%) identifiziert, so dass Patienten mehr Zeit in einem guten ON-Zustand verbrachten.²⁴⁻²⁸ Die dopaminerge Medikation, gemessen als Levodopaäquivalenzdosis kann nach Implantation um 31-58% reduziert werden.^{24,28} Die Lebensqualität verbessert sich signifikant im Vergleich mit alleiniger medikamentöser Therapie^{24,27-29} Mehrere Studien zeigen einen langhaltenden Effekt auf die Besserung der Symptomatik auch 5-10 Jahre nach der Implantation.³⁰⁻³³ Die Wirkung auf Levo-Dopa-resistente Symptome wie Gangstörungen und posturale Instabilität ist allerdings begrenzt.^{30,34} Da diese Symptome im Krankheitsverlauf jedoch in den Vordergrund treten, nehmen die positiven Effekte der STN-THS ab.³¹ Für die STN-THS konnte zudem gezeigt werden, dass sie nicht-motorische Symptome wie Schlaf-, Harnverhalten und Obstipation signifikant verbessert^{29,35,36} und Schmerz positiv beeinflusst.³⁷ Während die THS ursprünglich als ultima-ratio-Therapie galt und erst in fortgeschrittenem Parkinson-Stadium eingesetzt wurde, konnte die EARLYSTIM-Studie nachweisen, dass Patienten unter 60 Jahren bereits früh nach dem ersten Auftreten von Dyskinesien und Fluktuationen von der STN-THS gegenüber der medikamentösen Therapie profitieren.²⁸ Daraus leitet sich die oben genannte Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie für das jüngere Patientenkollektiv ab. Die postoperativen Ergebnisse hängen jedoch entscheidend von der Lage der Elektroden und den Stimulationseinstellungen ab.³⁸⁻⁴¹

2.4.3. Risiken und Nebenwirkungen der Tiefen Hirnstimulation

Die unerwünschten Wirkungen und Risiken der tiefen Hirnstimulation lassen sich unterteilen in operationsassoziierte und technische Komplikationen, sowie stimulationsbedingte Nebenwirkungen und klinische Wechselwirkung zwischen Stimulation und Pharmakotherapie. Zu den frühauftretenden Komplikationen nach stereotaktischer Elektrodenimplantation zählen die intrakraniellen Blutungen. Übersichtsarbeiten geben die Häufigkeit von symptomatischen Blutungen mit 1,6%-5% an^{42,43}. Blutungen mit dauerhaften Folgeschäden kamen 1-1,1% vor.^{42,43} Zu den Spätkomplikationen zählen Infektionen und Versagen des Stimulatorsystems. Die Häufigkeit von Infektionen in 5 Jahren nach Operation wird mit 5,6% angegeben.⁴⁴ Die

jährliche Hardware-Entfernungsrate liegt bei durchschnittlich 2,4% und die Elektrodenrevisionsrate bei 2,6%.⁴⁵ Die Mortalität des Eingriffs beträgt 0,12-0,4%.^{42,46}

Akute stimulationsbedingte Nebenwirkungen treten unmittelbar nach Aktivierung der STN-THS durch Ausbreitung des elektrischen Stroms in benachbarte Strukturen des Nucleus subthalamicus auf. Castrioto et al. beschrieben diese unerwünschten Effekte in Abhängigkeit von den ko-stimulierten neuroanatomischen Strukturen, die Abbildung 1 illustriert. Bei Beteiligung corticospinaler oder corticobulbärer Fasern der capsula interna können Störungen der Feinmotorik, Muskelkontraktionen von Extremitäten- und Gesichtsmuskulatur sowie Dysarthrie verursacht werden. Durch eine Ausbreitung des Stromes nach medial können Okulomotorikstörungen auftreten. Sind cerebellothalamische Fasern betroffen, kann es zu Gangunsicherheit, Koordinationsstörungen und wiederum Dysarthrie kommen. Eine ventroposteriore Ko-stimulation des lemniscus medialis kann kontralaterale Parästhesien auslösen, die bei Persistieren als sehr unangenehm empfunden werden. Eine Ausbreitung des Stroms innerhalb der substantia nigra kann zwar Rigor verbessern, aber akute depressive Zustände auslösen.^{47,48} Diese unerwünschten Effekte sind bei Anpassung der Stimulationsparameter z.B. der Wahl eines anderen Elektrodenkontakts oft reversibel.⁴⁸ Des Weiteren können Gleichgewichts- und Gangstörungen in ON-Phasen durch einen Tonusverlust bei übermäßiger Abnahme des Rigors verursacht sein.⁴⁸ Es kann auch zu akuten neuropsychiatrischen Komplikation in Form von Euphorie, Hypomanie und Impulskontrollstörungen kommen. Diese sind wahrscheinlich durch das Zusammenwirken von vorbestehender dopaminerger Medikation und THS-Effekten bedingt.⁴⁹

Bei fortschreitender Erkrankung treten vermehrt axiale Symptome wie posturale Instabilität, Dysarthrie und Gangstörungen auf, auf die sowohl die dopaminerge Therapie als auch die THS langfristig eine beschränkte Wirkung haben.⁸ Zudem führt die Linderung von Rigor, Tremor und Bradykinesie der Extremitäten zu einer phänotypischen Betonung der axialen Beschwerden.⁵⁰ In Studien, die häufig auftretende unerwünschte Wirkungen der Stimulation über 6 Monaten bis 4 Jahre untersuchten, fielen insbesondere eine Verschlechterung der Wortflüssigkeit⁵¹⁻⁵³ und Gangstörungen auf.⁵³ Als neuropsychiatrische Nebenwirkungen können leichte kognitive Einschränkungen^{51,53} auftreten. Ob diese Effekte direkt THS-assoziiert sind oder im Zusammenhang mit Fortschreiten der Erkrankung stehen, bleibt dabei unklar. Des Weiteren kann im ersten Jahr nach Implantation ein postoperatives Apathie-/Depressionssyndrom auftreten,^{53,54} welches auch als Entzugssyndrom nach Absetzen der dopaminergen Medikation erklärt werden kann.⁵⁵

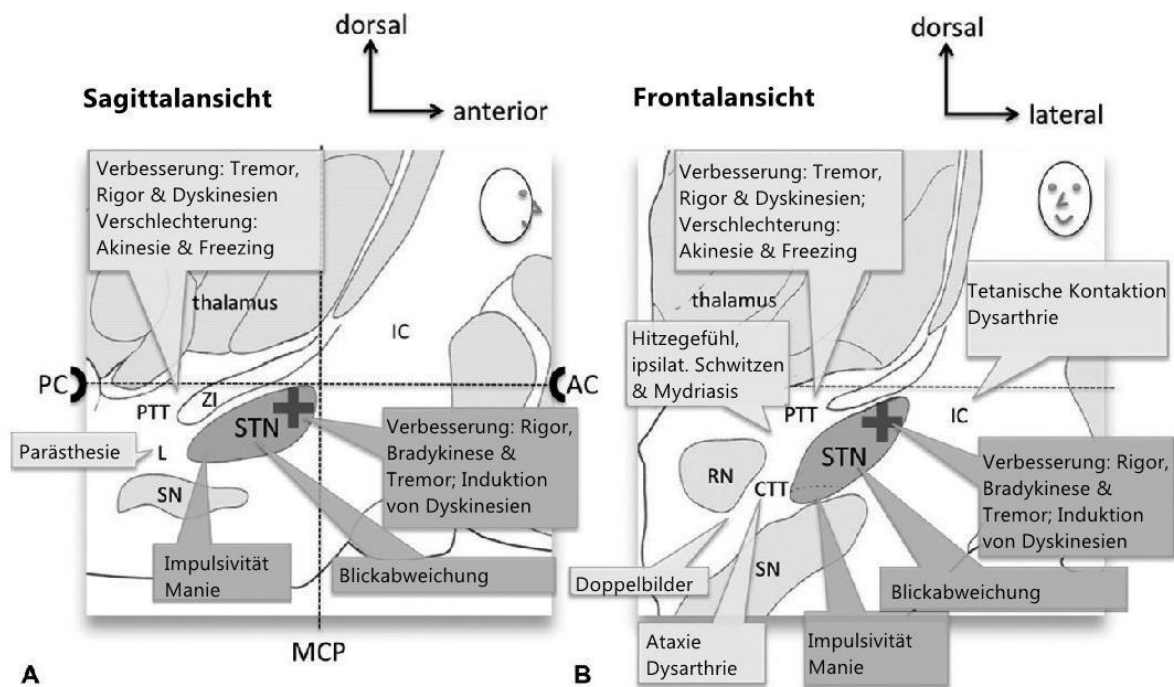


Abbildung 1 - Effekte der tiefen Hirnstimulation in der Zielregion des Nucleus subthalamicus und der umgebenden Strukturen. **(A)** Sagittalschnitt (12 mm lateral zur Mittellinie) und **(B)** Frontalschnitt (3 mm posterior zur mittleren Kommissurebene) des Subthalamus. (Abbildung von Castrioto et al⁴⁸ auf Basis von Morel⁵⁶, übersetzt)

STN = Nucleus Subthalamicus; AC = anteriore Kommissur; CTT = cerebellothalamischer Trakt; IC = capsula interna; L = Lemniscus; PC = posteriore Kommissur; PTT = pallidothalamischer Trakt; RN = Nucleus ruber; SN = Substantia nigra; ZI = Zona incerta.

2.4.4. Stimulationsparameter

Im Rahmen der klinischen Nachsorge nach Implantation eines THS-Systems werden die Stimulationsparameter angepasst, um eine optimale klinische Wirkung zu ermöglichen und stimulationsinduzierte Nebenwirkungen, wie Muskelkontraktionen, Parästhesien und Dysarthrie zu vermeiden. Zu den Parametern der tiefen Hirnstimulation, die variiert werden können, zählen die Auswahl des genutzten Elektrodenkontakts, die Amplitude, die Stimulationsfrequenz und die Pulsbreite eines Stimulationsimpulses. Die Amplitude, die bei neuen Systemen („current controlled“) als Stromstärke in Milliampere (mA) und nur noch bei älteren Systemen („voltage controlled“) als Spannung in Volt (V) angegeben wird, beschreibt die Stärke eines ans Gewebe abgegebenen Stromimpulses. Die Impulsbreite in Mikrosekunden (μ s) bezeichnet die zeitliche Dauer eines einzelnen Stromimpulses und die Frequenz in Hertz (Hz) gibt an, wie viele Stromimpulse pro Sekunde generiert werden. Die Entscheidung, welche Stromstärke und welcher aktive Kontakt einer Elektrode genutzt werden, wird im Rahmen einer klinischen Austestung getroffen. Da diese in monopolarer Stimulation durchgeführt wird mit den Elektrodenkontakten als Kathode und dem Generatorgehäuse als Anode, wird diese als Monopolare Austestung bzw. monopolar review bezeichnet. Volkmann et al. beschreiben einen Basisalgorithmus für dieses Vorgehen, den die

Abbildung 2 illustriert. Dabei erfolgt die Titration der Stromamplitude, sodass die bestmögliche Symptomlinderung eines Patienten erreicht wird ohne dass stimulationsinduzierte Nebenwirkungen auftreten.^{48,57} Bei der allmählichen Erhöhung der Stromstärke werden neuronale Elemente in zunehmender Entfernung von der Elektrode mitstimuliert, was die im vorigen Kapitel näher beschriebenen unerwünschten Nebeneffekte auslösen kann.⁴⁸ Der optimale Elektrodenkontakt ist jener, bei dem das therapeutische Fenster am breitesten ist, definiert als das Intervall zwischen der niedrigsten Stromstärke, die erforderlich ist für einen guten Effekt auf die Parkinsonsymptomatik, und der niedrigsten Stromstärke, bei der Nebenwirkungen auftreten.^{48,58} Da die Symptome Bradykinesie und Tremor mit Zeitverzögerung auf eine wirksame STN-THS ansprechen können, während der Rigor in der Regel innerhalb von Sekunden anspricht und auch ohne Mitarbeit des Patienten untersucht werden kann, ist er besonders gut geeignet, um die Amplitude zu optimieren. Eine wirksame STN-THS sollte zu einer deutlichen Abnahme des Muskeltonus etwa 20 bis 30 Sekunden nach Beginn der Stimulation führen. Bei Patienten mit geringer Rigidität oder tremordominanter Symptomatik können schnell alternierende Bewegungen der Hände oder Tremor als zusätzliche Kriterien zur Untersuchung verwendet werden. Während empfohlen wird die Stromamplitude auf diese Weise zu titrieren, wird dazu geraten als feste Anfangseinstellung 60µs Pulsbreite und 130 Hz Stimulationsfrequenz zu nutzen.^{48,57,58} Dieses Vorgehen hat sich im klinischen Alltag bisher als Standard etabliert. Die Empfehlungen basieren auf Vorstudien, in denen Impulsbreiten zwischen 60µs und 450µs und Stimulationsfrequenzen zwischen 10Hz und 170 Hz bzw. 5Hz und 185Hz bei STN-THS variiert wurden.^{59,60} Es konnte gezeigt werden, dass sich das therapeutische Fenster mit abnehmender Pulsbreite vergrößert. Bei 60µs, der kürzesten untersuchten Pulsbreite, war somit die Differenz zwischen der Stromstärke, die nötig ist für eine Rigiditätskontrolle und jener Stromstärke, bei der stimulationsinduzierte Nebenwirkungen auftreten, am größten.⁶⁰ Es konnte ferner durch experimentelle Variation der Stimulationsfrequenzen gezeigt werden, dass die Stimulation mit einer Frequenz von 130Hz die untersuchten Parkinsonsymptome Tremor, Bradykinese und Rigor am besten lindert.⁵⁹ Wie Abbildung 2 verdeutlicht, wird nur dann eine Variation von Frequenz und Pulsbreite empfohlen, wenn Probleme bei der Einstellung der Amplitude auftreten. Der Heilungsprozess der ersten 3 bis 6 Monate nach der Operation, auch als Stabilisierungsphase bezeichnet, erfordert in der Regel eine Erhöhung der Stimulationsamplitude, um dieselbe klinische Wirkung zu erzielen, da sich zum einen die Gewebeimpedanz in dieser Zeit verändert und zum anderen die üblicherweise mögliche Reduktion der dopaminergen Medikation nach Implantation kompensiert werden muss.^{48,57}

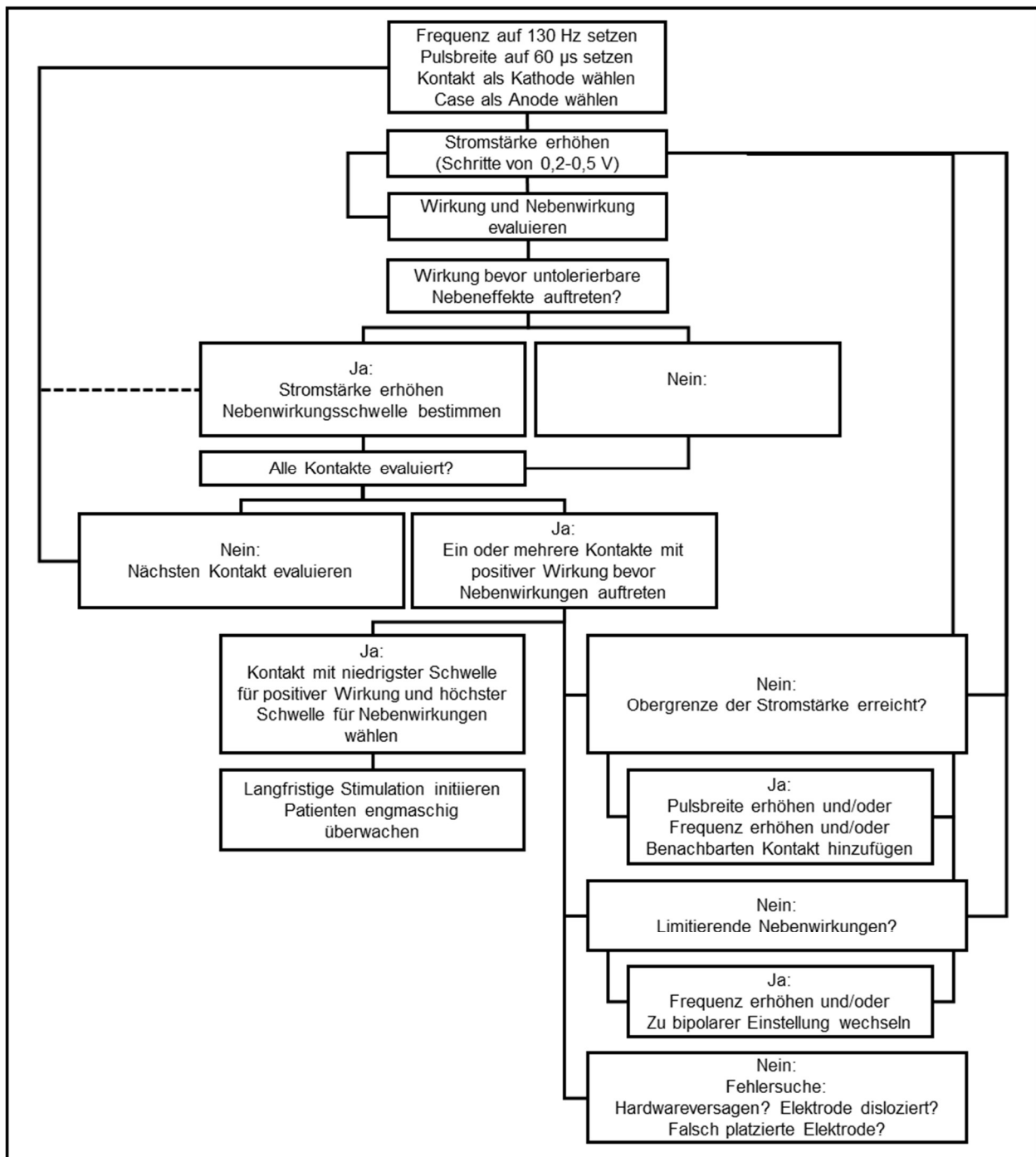


Abbildung 2 - Grundalgorithmus für die Einstellung der Initialparameter bei der tiefen Hirnstimulation (Abbildung von Volkmann et al⁵⁷, übersetzt)

2.5 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus bei der Behandlung des PK sicher und wirksam ist. Dabei wird üblicherweise eine Standardeinstellung mit einer Pulsbreite von 60µs genutzt. Im Zuge der Weiterentwicklung der Impulsgeber sind mittlerweile THS-Systeme verfügbar, bei denen kürzere Pulsbreiten von

unter $60\mu\text{s}$ eingestellt und im klinischen Alltag genutzt werden können. Vor Konzeption dieser Arbeit lagen vier Studien vor, die sich wissenschaftlich mit diesen neuen Parametereinstellungen bei Parkinson-Patienten mit STN-THS auseinandersetzten. Reich et al.⁶¹ untersuchten erstmals die Auswirkungen von unterschiedlichen Pulsbreiten zwischen 20 und $120\mu\text{s}$ in einer kleinen Kohorte von 4 Parkinson-Patienten mit STN-THS und berichteten über eine proportionale Vergrößerung des therapeutischen Fensters bei kürzeren Pulsbreiten wie in Abbildung 3 dargestellt. Bei einer Pulsbreite unter $30\mu\text{s}$ konnte die Wirksamkeitsschwelle nicht zuverlässig bestimmt werden, da dafür teilweise Stromamplituden von über 10mA erforderlich waren.

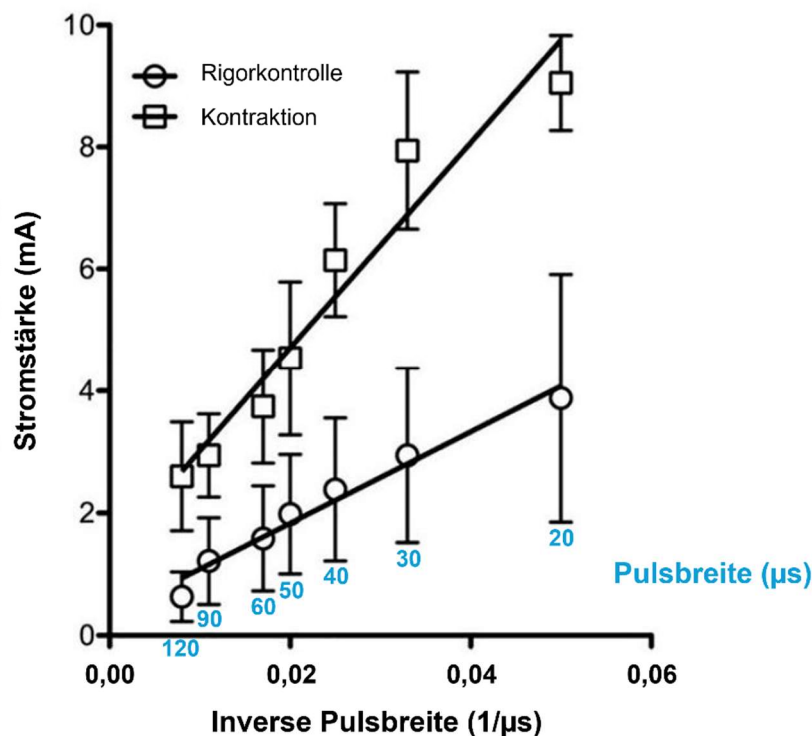


Abbildung 3 - Wirksamkeits- und Nebenwirkungsschwellen in Abhängigkeit von der Pulsbreite (Abbildung von Reich et al.⁶¹, adaptiert und übersetzt)

Die Autoren legten zudem einen Wirkmechanismus für ihre Ergebnisse vor, der auf Konzepten zu zeitlichen Merkmalen der Stimulationswellenform basiert, die nahelegen, dass sich eine Änderung der Pulsbreite auf die Selektivität der neuronalen Aktivierung auswirkt. Die Schwelle für die Aktivierung von Nervenzellbestandteilen mit unterschiedlichen Membranerregbarkeiten hängt sowohl von der Reizstärke als auch der Dauer des Reizimpulses ab. Die Wechselwirkung zwischen Reizstärke und Impulsdauer ist dabei nicht linear und spiegelt sich in einer so genannten "Stärke-Dauer-Kurve" oder Chronaxie-Beziehung wider.⁶¹ Die minimale Strommenge, die erforderlich ist, um ein neuronales Element mit einer unendlich langen Pulsdauer zu erregen, wird als Rheobase bezeichnet. Die Chronaxie ist wiederum definiert als die Impulsdauer, die bei doppelter Rheobasenstromstärke eine Erregung auslöst und kann

damit als ein Maß für die Erregbarkeit neuronaler Elemente angesehen werden. Experimentelle Messungen von Ranck et al.⁶² haben gezeigt, dass Axone eine geringere Chronaxie aufweisen als die Zellkörper von Neuronen, also für Axone ein kürzerer Impuls der gleichen Stromstärke ausreicht, um eine Erregung auszulösen. Holsheimer et al.⁶³ schätzten die Chronaxie für die Tremorunterdrückung bei THS auf etwa 65 bis 75 μ s, was darauf hindeutet, dass kürzere Pulsbreiten die Zielfasern mit sicheren Stromamplituden erregen könnten. Reich et al. berechneten selbst Chronaxien durch Simulation mit einem ComputermodeLL für zwei verschiedene Stimulationsausbreitungspfade: zum einen für Axone kleineren Durchmessers, die sich näher an der Elektrode befanden, zum anderen für Axone größeren Durchmessers, die weiter von der Elektrode entfernt waren. Die durch das Modell vorhergesagten Stromschwellen zeigten, ebenso wie die klinischen Ergebnisse der Studie, einen deutlichen Anstieg des therapeutischen Fensters bei Pulsbreiten unter 60 μ s. Daher kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die Erweiterung des therapeutischen Fensters daraus resultiert, dass kurze Impulsbreiten selektiv sein könnten für kleinere, nahe gelegene, für die THS vorteilhafte Axone gegenüber größeren, weiter entfernten Fasern wie z.B. jenen der Pyramidenbahn, deren Stimulation Nebenwirkungen auslöst. Ferner konnte mit der Arbeit gezeigt werden, dass die Gesamtladung pro Impuls (charge per pulse CPP), die für eine Rigorkontrolle notwendig ist, bei kürzeren Impulsdauern abnahm, was darauf hindeutet, dass eine Stimulation mit kurzer Pulsbreite auch die Energieeffizienz der STN-THS verbessern könnte. Bouthour et al.⁶⁴ untersuchten die Auswirkungen von Pulsbreiten zwischen 10 und 60 μ s in einer Kohorte von 10 Parkinson-Patienten mit STN-THS und konnten ebenfalls eine proportionale Vergrößerung des therapeutischen Fensters sowie eine geringere Ladung per Puls bei kürzeren Pulsbreiten nachweisen, wobei die Wirksamkeitsschwelle einer Pulsbreite unter 20 μ s nicht bestimmt werden konnte aufgrund von erforderlichen Stromamplituden von über 10mA. Da beide oben erwähnten Arbeiten zeigen konnten, dass das therapeutische Fenster bis zu einer Pulsbreite von 30 μ s kontinuierlich zunimmt, bei einer noch kleineren Pulsbreite aber keine sichere Erhebung der Nebenwirkungsschwelle möglich ist, betrachteten alle nachfolgenden Studien nur noch die Effekte einer kurzen Pulsbreite von 30 μ s und der konventionellen Pulsbreite von 60 μ s. Zwei folgende Arbeiten verglichen daher den kurzfristigen Effekt (über 15min bzw. 1h) der STN-THS mit den beiden genannten Parametereinstellungen auf die Symptomkontrolle und das Auftreten von Nebenwirkungen mit größeren Patientenkohorten von je 15 Patienten und konnten bestätigen, dass sich das therapeutische Fenster bei der Nutzung der kurzen Pulsbreite weiter vergrößert.^{65,66} Steigerwald et al.⁶⁵ untersuchten des Weiteren die Symptomkontrolle anhand einer motorischen Untersuchung mit dem UPDRS⁶⁷-III-Score und Messungen des Ruhetremors, des Fingertippens und schnell wechselnder Bewegungen und konnten für die Stimulation mit kurzer Pulsbreite zeigen, dass diese nicht unterlegen ist. Es wurde vermutet, dass in der

klinischen Anwendung insbesondere jene Patienten von einer Reduktion der Pulsbreite profitieren könnten, bei denen bereits bei niedrigen Stromstärken stimulationsinduzierte Nebenwirkungen auftreten. Dayal et al.⁶⁶ betrachteten daher zusätzlich die zwei typische Nebenwirkungen Gang- und Sprachstörungen: die Ganggeschwindigkeit auf 10 Meter verbesserte sich unter einer kurzfristigen Stimulation mit kurzer Pulsbreite, ebenso wie mehrere Scores zur Sprachverständlichkeit. Die beiden Studien kamen zu unterschiedlichen Schlüssen bezüglich der möglicherweise verbesserten Energieeffizienz der STN-THS mit kürzeren Impulsbreiten. Während Steigerwald et al.⁶⁵ eine geringere Ladung per Puls (CPP) bei 30µs nachweisen konnten, nutzten Dayal et al.⁶⁶ den Energieverbrauchsparameter insgesamt abgegebene Energie (total electrical energy delivered TEED) und konnten keinen Unterschied zwischen den beiden Studieneinstellungen nachweisen. Zwei spätere Arbeiten, die ebenfalls kurzfristige Effekte von STN-THS mit kurzer und konventioneller Pulsbreite verglichen und einen Fokus auf die Nebenwirkungen setzten, stellten zudem Verbesserungen der Dyskinesien⁶⁸ sowie eine bessere Sprachverständlichkeit⁶⁹ bei THS mit 30µs fest. Die Ergebnisse der Vorstudien lassen den Schluss zu, dass kürzere Pulsbreiten das Potenzial haben, Nebenwirkungen und Energieverbrauch zu reduzieren. Da vor Konzeption der vorliegenden Studie nur der kurzfristige Effekt der Stimulation bei kurzen Impulsen im Zeitrahmen von Minuten bis zu einer Stunde untersucht wurde^{61,64-66}, sollen mit dieser Arbeit Erkenntnisse über die längerfristige Symptomkontrolle und die Lebensqualität der Patienten mit PK gewonnen werden. Diese sind notwendig, um Handlungsempfehlungen für die Therapie ableiten zu können. Zudem sollte eine größere Patientenkohorte erreicht werden als in den genannten Vorstudien, die nur bis zu 15 Patienten einschlossen. Es ist bisher nicht klar, inwiefern sich der Batterieverbrauch durch eine andauernde Stimulation mit kurzen Pulsen senken lässt. Erkenntnisse über eine energieeffizientere Nutzung der tiefen Hirnstimulation könnten dazu beitragen, die Batteriehaltbarkeit von THS-Systemen ohne wiederaufladbare Batterie zu verlängern, sodass die Impulsgeber seltener ausgetauscht werden müssten. Dadurch könnten Kosten und Risiken dieser Operation reduziert werden. Neuere THS-Systeme mit wiederaufladbaren Batterien müssten bei effizienter Nutzung seltener aufgeladen werden, was die Handhabbarkeit der Geräte für die Patienten vereinfachen würde. Daher untersuchen wir in dieser doppelblinden, randomisierten Crossover-Studie, ob eine Stimulation mit kurzer Pulsbreite von 30µs (PW30) im Vergleich zu einer Stimulation mit der Standardpulsbreite 60µs (PW60) über einen Zeitraum von 4 Wochen die motorische Symptomkontrolle aufrechterhält, die anhand eines von Patienten auszufüllenden standardisierten Tagebuch über den motorischen Zustand der letzten drei Tage gemessen wird, welches die Beweglichkeit im Tagesverlauf und mögliche Nebeneffekte erfasst.⁷⁰ Diese Skala wurde bereits in früheren Studien verwendet, um die längerfristige motorische Symptomkontrolle bei Parkinson-Patienten mit STN-THS zu erheben.^{24,28,71}

Es sollen folgende Hypothesen beantwortet werden:

1. Eine langfristige Kontrolle der motorischen Symptome gemessen durch ein standardisiertes Bewegungstagebuch der letzten drei Tage bei einer Stimulation mit 30 μ s ist jener mit 60 μ s nicht-unterlegen.
2. Der Energieverbrauch gemessen an den drei Parametern Ladung pro Puls (CPP), insgesamt abgegebene elektrische Energie (TEED) und Batterieentladung (battery charge index BCI⁷²) einer langfristigen Stimulation mit 30 μ s ist geringer als bei einer langfristigen Stimulation mit 60 μ s.
3. Stimulationsinduzierte Nebenwirkungen gemessen an durch den Patienten bewertete visuelle Analogskalen (VAS) für die Sprech- und Gehfähigkeit, eine Verständlichkeitsbewertung von Sprachaufnahmen durch verblindete muttersprachliche Zuhörer, sowie der benötigten Zeit für 10-m-Gehstrecke können durch eine Stimulation mit 30 μ s anhaltend reduziert werden.

3. Publikation

Die dieser kumulativen Dissertation zugrundeliegende Publikation „**A Randomized, Double-Blinded Crossover Trial of Short Versus Conventional Pulse Width Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson’s Disease**” wurde am 08.07.2022 im „**Journal of Parkinson’s Disease**” publiziert.

The publication "A Randomized, Double-Blinded Crossover Trial of Short Versus Conventional Pulse Width Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson’s Disease " on which this cumulative dissertation is based was initially published on 08 July 2022 in the "Journal of Parkinson's Disease".

Quelle:

Petry-Schmelzer JN, Gerus L, Jergas H, Reker P, Steffen JK, Dafsari HS, Baldermann JC, Fink GR, Visser-Vandewalle V, Dembek TA, Barbe MT. A Randomized, Double-Blinded Crossover Trial of Short Versus Conventional Pulse Width Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson’s Disease. J Parkinsons Dis. 2022; 12(5): 1497-1505. DOI: 10.3233/JPD-213119

Research Report

A Randomized, Double-Blinded Crossover Trial of Short Versus Conventional Pulse Width Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease

Jan Niklas Petry-Schmelzer^{a,1,*}, Lisa Gerus^{a,1}, Hannah Jergas^a, Paul Reker^a,
Julia K. Steffen^a, Haidar S. Dafsari^a, Juan Carlos Baldermann^{a,b}, Gereon R. Fink^{a,c},
Veerle Visser-Vandewalle^d, Till A. Dembek^a and Michael T. Barbe^a

^aDepartment of Neurology, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany

^bDepartment of Psychiatry, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany

^cCognitive Neuroscience, Institute of Neuroscience and Medicine (INM-3), Research Center Jülich, Jülich, Germany

^dDepartment of Stereotactic and Functional Neurosurgery, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany

Accepted 29 March 2022

Pre-press 28 April 2022

Abstract.

Background: Subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS) is a well-established treatment for patients with Parkinson's disease. Previous acute challenge studies suggested that short pulse widths might increase the therapeutic window while maintaining motor symptom control with a decrease in energy consumption. However, only little is known about the effect of short pulse width stimulation beyond the setting of an acute challenge.

Objective: To compare 4 weeks of STN-DBS with conventional pulse width stimulation (60 μ s) to 4 weeks of STN-DBS with short pulse width stimulation (30 μ s) regarding motor symptom control.

Methods: This study was a monocentric, double-blinded, randomized crossover non-inferiority trial investigating whether short pulse width stimulation with 30 μ s maintains equal motor control as conventional 60 μ s stimulation over a period of 4 weeks (German Clinical Trials Register No. DRKS00017528). Primary outcome was the difference in motor symptom control as assessed by a motor diary. Secondary outcomes included energy consumption measures, non-motor effects, side-effects, and quality of life.

Results: Due to a high dropout rate, the calculated sample size of 27 patients was not met and 24 patients with Parkinson's disease and STN-DBS were included in the final analysis. However, there were no differences in any investigated outcome parameter between the two treatment conditions.

¹These authors contributed equally to this work.

*Correspondence to: Dr. med. Jan Niklas Petry-Schmelzer, University Hospital Cologne/ Department of Neurology,

Kerpenerstr. 62, 50937 Cologne, Germany. Tel.: +49 221 478 84791; E-mail: jan.petry-schmelzer@uk-koeln.de.

Conclusion: This study demonstrates that short pulse width settings (30 μ s) provide non-inferior motor symptom control as conventional (60 μ s) stimulation without significant differences in energy consumption. Future studies are warranted to evaluate a potential benefit of short pulse width settings in patients with pronounced dyskinesia.

Keywords: Non-motor symptoms, speech, gait, quality of life, motor symptoms, motor diary, nucleus subthalamicus

INTRODUCTION

Subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS) is a well-established treatment for patients with advanced Parkinson's disease (PD) improving quality of life, motor, and non-motor symptoms [1–3]. However, postoperative outcomes critically depend on lead locations and stimulation settings [4–7]. While titration of the stimulation amplitude and choice of the active contact are usually individual, stimulation frequency and pulse width are typically set to standard values of 130 Hz and 60 μ s. This standard value emerged from a previous study, demonstrating that a pulse width of 60 μ s enlarges the therapeutic window as compared to larger pulse widths [8, 9].

Several recent studies suggested that shorter pulse widths, i.e., below 60 μ s, might lead to an additional widening of the therapeutic window, defined as the amplitude range between threshold amplitudes for rigidity control and occurrence of side-effects [10–14]. Additionally, some authors suggested that DBS with shorter pulse widths might reduce energy consumption while maintaining equal symptom control compared to standard pulse width as investigated during an acute challenge design [10–12]. Furthermore, DBS with 30 μ s resulted in an improvement of stimulation-induced dysarthria, dyskinesia, and gait in an acute challenge [14, 15]. However, this beneficial effect remains controversial as it could not be replicated in a recent study investigating the effect of short pulse width stimulation on objective gait parameters in an acute challenge and neither in a double-blinded randomized crossover trial investigating a period of 4 weeks in a cohort of PD patients with stimulation-induced dysarthria [13, 16]. As a secondary outcome of this study by Dayal et al., there was no difference in motor symptom control between short and conventional pulse width stimulation, captured as a snapshot by the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale [13].

To summarize, shorter pulse widths were so far associated with the potential to reduce side-effects

and energy consumption while maintaining the therapeutic effect. Whether these effects can be reconfirmed beyond the setting of an acute challenge, remains to be elucidated. Therefore, in this double-blind, randomized, crossover trial, we investigate whether short pulse width stimulation with 30 μ s maintains motor symptom control, as measured by a patient-reported motor diary, in comparison to 60 μ s for 4 weeks. This is of special importance for everyday clinical care, as unnecessary reprogramming by switching pulse widths in a trial-and-error fashion should be avoided, when there is no evidence for any benefit for the patient.

METHODS

Participants and ethical approval

Eligible patients were aged 18 to 80 years with a clinical diagnosis of PD following the UK Brain Bank criteria, who underwent bilateral STN-DBS at least 3 months before study inclusion. Patients had been selected for STN-DBS according to the guidelines of the International Parkinson and Movement Disorders Society [17]. Additionally, the implanted pulse generator required the possibility of providing stimulation with a pulse width of 30 μ s as per clinical routine. The ethics committee of the University of Cologne approved the trial (vote: 19-1233) conducted under the declaration of Helsinki, which was registered with the German Clinical Trials Register (registration No. DRKS00017528). Data was collected at the Department of Neurology of the University Hospital Cologne. All patients gave written informed consent prior to any study activity.

Study design

This study was a single-center, randomized, double-blind, crossover, non-inferiority trial of deep brain stimulation with a short pulse width (30 μ s) versus conventional pulse width (60 μ s) in PD patients with bilateral STN-DBS. A non-inferiority design was chosen as previous trials, comparing motor

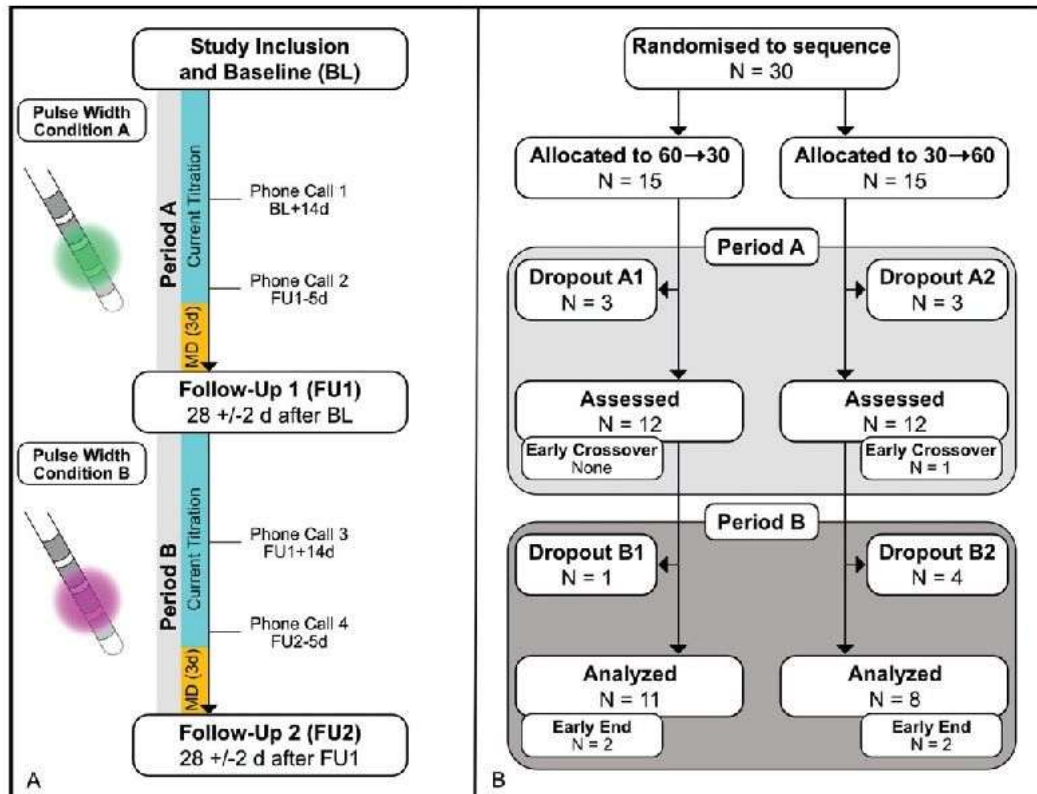


Fig. 1. Study Protocol and Participant Flow. A) Patients were randomized to 4 weeks of stimulation with PW60 followed by 4 weeks of stimulation with PW30 and vice versa. Stimulation settings only differed in their pulse widths while the active contact and frequency were identical. To ensure optimal symptom control during assessment of the motor diary (MD) patients were allowed for self-adjustment of the applied current. B) Reasons for dropout were: Withdrawal of consent due to COVID-19 pandemic ($N=3$; 1 A1, 1 A2, 1 B2), insufficient symptom control ($N=2$; 1 A2, 1 B1), withdrawal of consent without specific reason ($N=3$; 2 A1, 1 B2), DBS system infection ($N=1$; B2), exclusion due to violation of study protocol (unauthorized switching of stimulation programs during the trial, $N=2$; 1 A2, 1 B2)).

symptom control between short and conventional pulse width stimulation did not yield towards superiority of either pulse width [12, 13]. The trial protocol is illustrated in Fig. 1A and consisted of 3 visits per participant. At baseline, medical and surgical history, as well as medication, was recorded. Stimulation settings with a pulse width of 60 μ s (PW60) and 30 μ s respectively (PW30) were established based on the stimulation setting at study inclusion in the “medication ON” state, as optimized per clinical routine. Of note, the respective active contact and frequency were equal for both trial programs, whereas only the applied current was titrated for motor symptom control and side effects. Patients were trained to titrate the current with the handheld patient programmer to perform adjustments of current within individual ranges if needed. The clinician tested the range of the applicable current to exclude acute stimulation-induced side effects. Then patients were randomized blockwise (3 Blocks, 1:1 randomization

using www.randomizer.at) to begin with PW60 followed by four weeks with PW30 or vice versa. A routine telephone call was done after 14 days of each period and 5 days prior to each follow-up visit to support the patient in self-adjustment of the applied current. Of note, patients were instructed not to titrate the current during the last three days of each period to ensure a constant stimulation setting while assessing the motor diary and no changes in medication were allowed throughout the trial.

After 4 weeks (Period A), patients returned for a clinical assessment after at least overnight withdrawal of dopaminergic medications (follow up visit $1:28 \pm 2$ days from baseline). Adverse events and stimulation parameters, including impedances, were recorded. Secondary outcomes were assessed, and stimulation was then switched to the other treatment condition. If necessary, current was again optimized before discharge. Patients returned after 4 weeks (Period B) to repeat the assessment in “medication

OFF” state (follow up visit $2:56 \pm 2$ days from baseline). By the end of the trial, patients were asked for their preferred setting. If one treatment condition was not well tolerated despite current adjustment, patients could choose between an early cross-over or end of study after filling the motor diary over three days, or an instant termination of the trial. All participants and raters remained blinded to the treatment condition throughout the trial. Blinding was ensured by i) non-visibility of the chosen pulse width on the patient programmer and ii) by exclusion of raters for the programming process.

Outcome parameters

The primary outcome parameter was the difference in “On time” as reported by a standardized self-reported motor diary between the PW60 and the PW30 condition over the last three days in each condition [18]. A motor diary assesses the motor state in intervals of 30 min defined as 1) awake and with good symptom control (“On”), 2) awake and troublesome dyskinesia (“Dyskinesia”), 3) awake and with poor motor function (“Off”), and 4) asleep (“Sleep”). Previous studies have already used this diary to evaluate motor symptom control in PD patients with STN-DBS, beyond an acute assessment [2, 19, 20]. For further analysis the mean time of the respective motor state in each period was calculated.

Predefined secondary outcomes, as assessed in “medication *OFF*” state at each follow-up visit, were differences in the Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS-I, -II and -III), 10 m timed walk test, visual analog scale (VAS) for self-assessment of “ability to walk”, and “ability to speak”, Parkinson’s Disease questionnaire 39-Item Quality of Life Questionnaire Summary Index (PDQ-39 SI), and Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMSQ). Additionally, differences in speech intelligibility were investigated by reading a German standard text (“Der Teppichklopfer”) rated by 13 blinded naïve listeners on a VAS. All VAS ranged from 0 to 10 (“worst possible state” to “best possible state” of the respective symptom). To investigate differences in energy consumption the battery charge index (BCI) [21], the total charge delivered per pulse ($CPP = \text{current} \times \text{pulse width}$), and the total electrical energy delivered ($TEED = ((\text{current} \times \text{impedance})^2 \times \text{frequency} \times \text{pulse width}) / \text{impedance}$) were calculated, and the sum of both hemispheres was reported.

Statistical analysis

A modified intention-to-treat analysis, including all available data points despite the high dropout rate, was conducted for each outcome parameter employing linear mixed effects models including the grouping variable (PW60, PW30) as a fixed effect and subject as a random effect to correct for the paired nature of the data ($\text{outcome} \sim \text{pulse width group} + (1|\text{subject})$). For analysis of the primary outcome parameter the interaction between period and the grouping variable (PW60, PW30) was included as an additional fixed effect to account for a possible period effect ($\text{outcome} \sim \text{pulse width group} + \text{period} \times \text{pulse width group} + (1|\text{subject})$). A carryover effect was not expected as there was a sufficient period between the two follow-up assessments in each condition. The power analysis for non-inferiority regarding the primary outcome parameter with a power of 80% and a significance level of 0.05 was based on a previous trial by Timmermann et al. [19], implementing a standard deviation of 4.3 and a non-inferiority margin of 25%, resulting in a total of 27 patients needed. When considering a dropout rate of 10%, a total of 30 patients had to be recruited. For subgroup analysis (comparison of non-preferred settings) Shapiro-Wilk-tests were conducted to test for normal distribution. Then paired *t*-test or Wilcoxon signed rank test was employed, respectively. The Bonferroni method was used to correct for multiple comparisons and statistical significance was set to $p < 0.05$. Results are reported as mean and standard deviation if not indicated otherwise. We used MATLAB R2020a (The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, United States) for all data analysis.

Data availability

The data and MATLAB code used for the present analysis are available via the Open Science Framework (<https://osf.io/q23xj/>).

RESULTS

Participants

Between August 15, 2019, and December 3, 2020, 30 patients were consecutively enrolled. A total of 24 patients were included in the intention-to-treat analysis (7 female) as 6 patients had to be excluded or dropped out of the trial during the first period of

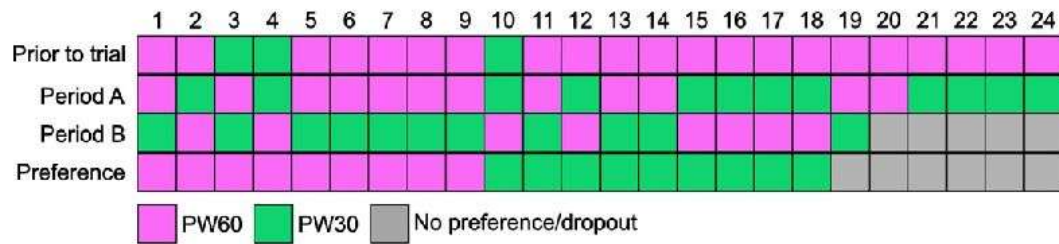


Fig. 2. Individual Order of Pulse Widths. Before the trial a stimulation setting with 60 μ s was chosen in 21 of 24 patients. At the end of the trial 9 of 19 patients completing the trial, preferred a stimulation with 30 μ s or 60 μ s respectively.

the trial. Fig. 1B depicts the participant flow and reasons for dropout. Patients included in the analysis were 61.4 years (± 8.7) old, had a mean disease duration of 8.8 years (± 3.8), and were included 0.9 year (± 0.8) after surgery. The median Hoehn & Yahr stage was 2.5 (IQR: ± 1.0) and the mean levodopa equivalent daily dose at study inclusion was 443.5 mg (± 214.2). Fig. 2 shows the order of the pulse width settings throughout the trial and the preferred settings at the end of the trial. All patients were implanted with the same implantable pulse generator (GeviaTM, Boston Scientific) and CartesiaTM leads (Boston Scientific) except one patient (Medtronic 3387 leads). Adverse events and stimulation settings for each pulse width condition are reported in Supplementary Tables 1 and 2.

Clinical outcomes

There were no differences regarding the time spent in “On” state (PW60: 11.7 ± 4.07 h 90%-CI [10.1 to 13.3]; PW30: 11.09 ± 5.08 h, 90%-CI [9.3 to 11.9]; estimate 2.34 ± 3.05 , $p = 1.0$) and all other motor states as investigated by the motor diary between the PW60 and the PW30 setting (see Table 1). Of note, the lower border of the 90%-CI of time spent in “On” state in PW30 was above the non-inferiority margin (see Fig. 1). Additionally, there was no significant

period-effect detected (see Supplementary Table 3, data for interaction term not shown). For secondary outcomes, there were no differences between the two treatment conditions for UPDRS-I (PW60: 1.5 ± 1.8 , PW30: 1.3 ± 1.7 , $p = 1.00$), UPDRS-II (PW60: 8.7 ± 3.4 , PW30: 6.6 ± 3.6 , $p = 0.132$), UPDRS-III (PW60: 16.9 ± 6.5 , PW30: 16.1 ± 6.6 , $p = 1.0$), PDQ-39 SI (PW60: 64.1 ± 47.3 , PW30: 59.1 ± 47.7 , $p = 1.00$), and NMSQ (PW60: 7.6 ± 3.6 , PW30: 6.7 ± 4.0 , $p = 1.00$). Regarding side-effects there were no differences for VAS “ability to speak” (PW60: 4.8 ± 2.9 , PW30: 5.7 ± 2.7 , $p = 1.00$), intelligibility ratings (PW60: 8.0 ± 3.6 , PW30: 6.7 ± 4.0 , $p = 1.00$), VAS “ability to walk” (PW60: 5.4 ± 2.8 , PW30: 5.4 ± 2.6 , $p = 1.00$), and 10-m timed walk test (PW60: 8.6 ± 1.6 s, PW30: 9.3 ± 1.9 s, $p = 0.179$). Furthermore, to check for a probable bias by the chosen modified intention-to-treat approach, a supplemental analysis only including patients completing both treatment conditions ($N = 19$) was conducted, demonstrating the same results (see Supplementary Table 4).

Energy consumption

The applied current was lower in PW60 than in PW30 settings (PW60: 4.5 ± 2.0 mA, PW30: 6.9 ± 3.5 mA, $p < 0.001$). As shown in Fig. 4, there were differences between the PW60 and PW30

Table 1
Motor Diary Outcomes

Motor States [h]	PW60 <i>N</i> = 20	PW30 <i>N</i> = 23	LME PW60 vs. PW 30 <i>N</i> = 24		PW60 vs. PW30 <i>N</i> = 19
	Mean (SD), [90%-CI]	Mean (SD), [90%-CI]	Estimate (SE)	<i>p</i>	Mean of difference (SD), [90%-CI]
“On”	11.7 (4.07) [10.1 to 13.3]	11.09 (5.08) [9.3 to 12.9]	2.34 (3.05)	1.0	0.63 (3.35) [−1.0 to 2.2]
“Off”	1.92 (3.6) [1.0 to 3.0]	1.73 (3.29) [1.4 to 4.2]	−0.26 (2.33)	1.0	−0.54 (2.49) [−1.7 to 0.7]
“Dyskinesia”	2.02 (2.55) [0.5 to 3.3]	2.8 (3.83) [0.6 to 2.9]	−1.02 (1.58)	1.0	0.09 (1.73) [−0.7 to 0.9]
“Sleep”	8.31 (1.35) [7.8 to 8.8]	8.48 (1.53) [7.9 to 9.0]	−0.15 (0.75)	1.0	−0.23 (0.78) [−0.6 to 0.14]

Comparison of motor diary outcomes between PW60 and PW 30 condition. For direct comparison of mean of differences (last column) only datasets with assessments in both conditions were included. 90%-CI, 90% confidence interval; SD, standard deviation; SE, standard error; PW30, trial condition with 30 μ s; PW60, trial condition with 60 μ s.

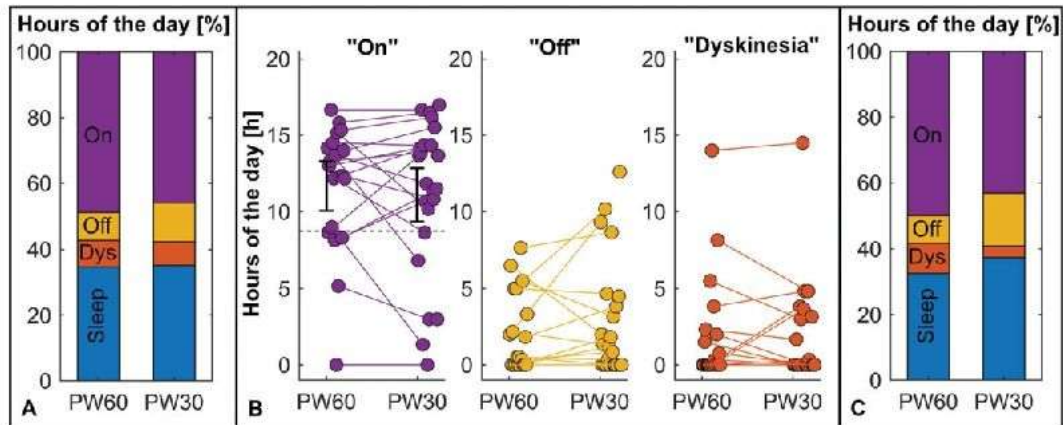


Fig. 3. Motor Diary Outcomes. A) There were no differences in motor states as on the group level between treatment conditions. B) On the subject level, individual differences between the treatment conditions were observed. Relation of the respective 90%-CI and the non-inferiority margin (dashed line) for the "On" state, the primary outcome parameter, is indicated in the respective subfigure. C) Patients preferring 30 μ s ($N=9$) seemed to experience more dyskinesia in their non-preferred 60 μ s setting (PW60), whereas patients preferring 60 μ s ($N=9$) tended to have more Off-time in their non-preferred 30 μ s setting (PW30). PW30, trial condition with 30 μ s; PW60, trial condition with 60 μ s.

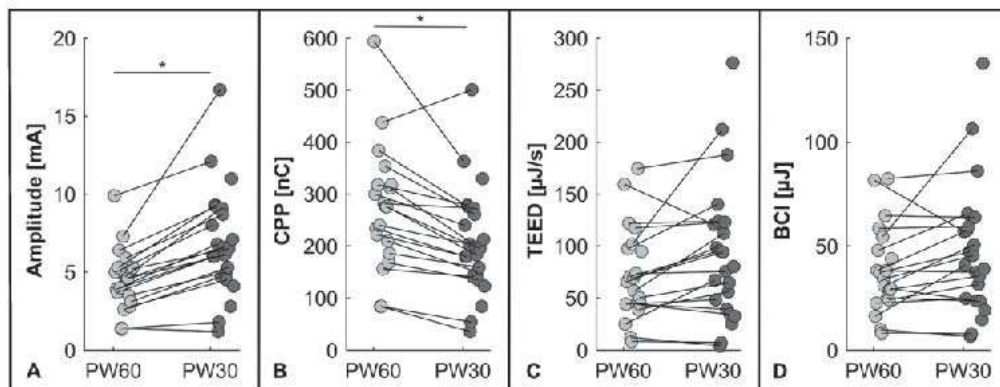


Fig. 4. Energy Indices. A) In PW30 condition higher amplitudes were applied than in PW60 condition. B) The PW30 condition resulted in a lower charge per pulse, whereas the total electrical energy delivered (C), and the battery drain were not different between the two conditions (D). (* $p < 0.001$) BCI, Battery Charge Index; CPP, charge per pulse; PW30, trial condition with 30 μ s; PW60, trial condition with 60 μ s; TEED, total electrical energy delivered.

setting, concerning CPP (PW60: 271.80 ± 118.86 nC, PW30: 206.87 ± 103.67 nC, $p < 0.001$) but neither for TEED (PW60: 73.56 ± 45.17 μ J/s, PW30: 92.22 ± 66.46 μ J/s, $p = 0.052$) nor BCI (PW60: 38.88 ± 20.98 μ J, PW30: 47.05 ± 31.25 μ J, $p = 0.124$).

DISCUSSION

In this double-blind, crossover trial in patients with PD and bilateral STN-DBS, motor symptom control was not significantly different for short and conventional pulse widths. Additionally, there were no differences regarding any investigated side-effect, non-motor symptoms, quality-of-life, or energy consumption measures.

While most of the previous studies focused on an acute challenge—and often limited their analysis to differences in amplitude thresholds—the present study reports a comparison of motor symptom control after 4 weeks of continuous stimulation between the two pulse width conditions [10–12]. In line with a previous study by Dayal et al. [13], our study provides evidence for a non-inferiority regarding motor symptom control and an acceptable safety profile of STN-DBS with a pulse width of 30 μ s. Unlike the present study, Dayal et al. only included patients with stimulation-induced dysarthria and thereby stimulation settings had already been adapted to this troublesome side-effect, which can lead to suboptimal motor symptom control. Additionally, in the present study, motor symptom control in

each condition was evaluated over three days using a standardized motor diary, providing a home-based overall impression of motor symptom control under everyday conditions [18]. This might especially be important in patients with advanced PD, as motor fluctuations throughout the day could influence subjective motor outcomes and might not be captured by frequently used scales as, e.g., the UPDRS in a single visit [2, 18, 19].

Subjectively, 47.5% of the patients ($N=9/19$), tested in both conditions, preferred either the short (30 μ s) or the conventional (60 μ s) setting (see Fig. 2). This individual preference has also been reported by Seger et al. regarding gait outcomes in short versus conventional pulse width settings [16]. Although the group size did not allow for distinct subgroup analysis, the results presented here carefully point towards different patient profiles regarding preferences of pulse width settings. While patients preferring 30 μ s spent more time with troublesome dyskinesia in their non-preferred setting with 60 μ s, patients preferring 60 μ s experienced more time with bradykinesia throughout the day in their non-preferred 30 μ s setting (see Fig. 3C and Supplementary Table 5). This concept is supported by a recent study by Dayal et al. demonstrating an alleviation of dyskinesia by stimulation with 30 μ s in an acute challenge [15]. Of note, there was no difference in percentual change of current applied in the respective pulse width setting when comparing both preference groups (see Supplementary Table 5). Therefore, it seems unlikely that this effect is solely based on an inadvertently insufficient current titration during the trial and indeed might be related to the applied pulse width.

An often-discussed benefit of short pulse width stimulation is its reduced charge per pulse. Previous studies hypothesized, that this might result in fewer side-effects and increased battery life [10–12]. The potential benefit of preventing stimulation-induced side effects has mainly been derived from an increase of the therapeutic window in terms of a widening of the amplitude range between side-effect and efficacy threshold [11–14, 22]. Beneficial effects of short pulse width stimulation on side-effects have only been reported in DBS for essential tremor patients [23], but not in patients with PD beyond the setting of an acute challenge [13, 14]. Although Reich et al. concluded that a wider therapeutic window might result from selectivity of short pulse widths for smaller, beneficial axons over larger, side-effect associated fibers [10], this hypothesis has been

falsified in prior and current studies [22, 24]. Instead, stimulation with shorter pulse widths might lead to a preferential activation of larger axons with shorter chronaxies, as demonstrated by Anderson et al. [22]. Regarding battery life, it has to be clarified that it critically depends on energy consumption and not only charge. Therefore we additionally calculated the TEED and the BCI, an energy index also used to indicate energy consumption of stimulation settings on the programming device per clinical routine [21]. Both energy consumption measures were equal for the two conditions. This demonstrates that stimulating with 30 μ s has no beneficial effect on battery life and is in line with a previous study reporting equivalency in TEED when comparing both settings at the efficacy threshold in an acute challenge [14]. It also highlights the important fact, that when only taking one of those parameters into account, e.g., current, charge, TEED or BCI, different results regarding its energy consumption can be obtained by definition when comparing 30 μ s to 60 μ s stimulation.

The main limitation of the present trial is that the calculated sample size of $N=27$ to show non-inferiority of short pulse width stimulation with a power of 80% has not been reached due to an unexpected high number of dropouts during the trial. These dropouts reflect the difficulty of conducting a clinical trial during the COVID-19 pandemic, which is why visits in between the follow-up visits were kept to a minimum and patients were mainly supervised via telephone. Additionally, the possibility to change stimulation settings via the patient programmer was another source of dropouts, as two patients switched back to the previous condition's setting instead of titrating the current. However, in line with our clinical routine, we discharged patients with a well-established “backup” stimulation setting for patient safety reasons. Nevertheless, the study size seems sufficient as not even a trend for a difference in motor symptom control between the study conditions was observed despite inclusion of round about 80% of the calculated sample size (all $p=1.0$, see Table 1). Of note, the sample size is one of the biggest in studies investigating the effect of short pulse widths in STN-DBS. Another consequence of the dropouts was that the planned 1:1 randomization could not be achieved. However, this seems not to influence the results as no period-effect was observed. Secondly, the choice of the stimulation settings was based on a single non-standardized clinical programming session instead of a standardized monopolar review as it has been part of a similar trial by Dayal et al. [13]

As mentioned before, Dayal et al. included patients with stimulation-induced dysarthria in contrast to the present study. Therefore, every patient needed an elaborated adjustment of the stimulation setting before study inclusion, which was not the case in the present cohort. Another difference to prior studies is that mainly patients themselves titrated the current. To prevent potentially suboptimal stimulation settings [25], patients were well trained at baseline and reinstructed as per protocol telephone calls if motor symptom control was insufficient or side-effects were reported. Overall real-life outcomes may even be better reflected by this practice, as it is unlikely that patients present to an outpatient clinic for stimulation adjustment regularly within such a short time frame.

To conclude, the present study provides evidence that there is no difference concerning motor symptom control, the occurrence of side-effects or energy consumption between short and conventional pulse width stimulation in STN-DBS for patients with PD on the group level when tested under real-life conditions. However, future studies are warranted with larger patient samples to investigate whether patients with distinct symptom burden profiles, especially dyskinesia, might benefit from shorter pulse width stimulation as an individualized treatment option.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank our patients for contributing to this study. JNPS and TAD were supported by the Cologne Clinician Scientist Program (CCSP)/ Faculty of Medicine/ University of Cologne. Funded by the German Research Foundation (DFG, FI 773/15-1). JCB and VVV were funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft, German Research Foundation (Project-ID: 431549029 – SFB 1451).

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflict of interest to report.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The supplementary material is available in the electronic version of this article: <https://dx.doi.org/10.3233/JPD-213119>.

REFERENCES

- [1] Jost ST, Sauerbier A, Visser-Vandewalle V, Ashkan K, Silverdale M, Evans J, Loehrer PA, Rizos A, Petry-Schmelzer JN, Reker P, Fink GR, Franklin J, Samuel M, Schnitzler A, Barbe MT, Antonini A, Martinez-Martin P, Timmermann L, Ray-Chaudhuri K, Dafsari HS, EUROPAR and the International Parkinson and Movement Disorders Society Non-Motor Parkinson's Disease Study Group (2020) A prospective, controlled study of non-motor effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: Results at the 36-month follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **91**, 687-694.
- [2] Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Hälbig TD, Hesekamp H, Navarro SM, Meier N, Falk D, Mehdorn M, Paschen S, Maarouf M, Barbe MT, Fink GR, Kupsch A, Gruber D, Schneider G-H, Seigneuret E, Kistner A, Chaynes P, Ory-Magne F, Brefel Courbon C, Vesper J, Schnitzler A, Wojtecki L, Houeto J-L, Bataille B, Maltête D, Damier P, Raoul S, Sixel-Doering F, Hellwig D, Gharabaghi A, Krüger R, Pinsker MO, Amtage F, Régis J-M, Witjas T, Thobois S, Mertens P, Kloss M, Hartmann A, Oertel WH, Post B, Speelman H, Agid Y, Schade-Brittinger C, Deuschl G (2013) Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* **368**, 610-622.
- [3] Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, Lang AE, Deuschl G (2006) Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* **21**, S290-S304.
- [4] Petry-Schmelzer JN, Krause M, Dembek TA, Horn A, Evans J, Ashkan K, Rizos A, Silverdale M, Schumacher W, Sack C, Loehrer PA, Fink GR, Fonoff ET, Martinez-Martin P, Antonini A, Barbe MT, Visser-Vandewalle V, Ray-Chaudhuri K, Timmermann L, Dafsari HS; EUROPAR and the IPMDS Non-Motor PD Study Group (2019) Non-motor outcomes depend on location of neurostimulation in Parkinson's disease. *Brain* **142**, 3592-3604.
- [5] Dembek T, Baldermann JC, Petry-Schmelzer J, Jergas H, Treuer H, Visser-Vandewalle V, Dafsari H, Barbe M (2020) Sweetspot mapping in deep brain stimulation: Strengths and limitations of current approaches. *Neuromodulation*, doi: 10.1111/ner.13356
- [6] Horn A, Reich M, Vorwerk J, Li N, Wenzel G, Fang Q, Schmitz-Hübsch T, Nickl R, Kupsch A, Volkmann J, Kühn AA, Fox MD (2017) Connectivity predicts deep brain stimulation outcome in Parkinson disease. *Ann Neurol* **82**, 67-78.
- [7] Irmen F, Horn A, Mosley P, Perry A, Petry-Schmelzer JN, Dafsari HS, Barbe M, Visser-Vandewalle V, Schneider G-H, Li N, Kübler D, Wenzel G, Kühn AA (2020) Left prefrontal connectivity links subthalamic stimulation with depressive symptoms. *Ann Neurol* **87**, 962-975.
- [8] Moro E, Esselink RJA, Xie J, Hommel M, Benabid AL, Pollak P (2002) The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology* **59**, 706-713.
- [9] Rizzone M, Lanotte M, Bergamasco B, Tavella A, Torre E, Faccani G, Melcarne A, Lopiano L (2001) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: Effects of variation in stimulation parameters. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **71**, 215-219.
- [10] Reich MM, Steigerwald F, Sawalhe AD, Reese R, Gunalan K, Johannes S, Nickl R, Matthies C, McIntyre CC, Volkmann J (2015) Short pulse width widens the therapeutic window of subthalamic neurostimulation. *Ann Clin Transl Neurol* **2**, 427-432.
- [11] Bouthour W, Wegrzyk J, Momjian S, Péron J, Fleury V, Tomkova Chaoui E, Horvath J, Boëx C, Lüscher C, Burkhard PR, Krack P, Zacharia A (2018) Short pulse width

- in subthalamic stimulation in Parkinson's disease: A randomized, double-blind study. *Mov Disord* **33**, 169-173.
- [12] Steigerwald F, Timmermann L, Kühn A, Schnitzler A, Reich MM, Kirsch AD, Barbe MT, Visser-Vandewalle V, Hübl J, van Riesen C, Groiss SJ, Moldovan A-S, Lin S, Carcieri S, Manola L, Volkmann J (2018) Pulse duration settings in subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* **33**, 165-169.
- [13] Dayal V, Grover T, Tripoliti E, Milabo C, Salazar M, Candelario-McKeown J, Athauda D, Zrinzo L, Akram H, Hariz M, Limousin P, Foltynie T (2020) Short versus conventional pulse-width deep brain stimulation in Parkinson's disease: A randomized crossover comparison. *Mov Disord* **35**, 101-108.
- [14] Dayal V, Grover T, Limousin P, Akram H, Cappon D, Candelario J, Salazar M, Tripoliti E, Zrinzo L, Hyam J, Jahanshahi M, Hariz M, Foltynie T (2018) The effect of short pulse width settings on the therapeutic window in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* **8**, 273-279.
- [15] Dayal V, De Roquemaurel A, Grover T, Ferreira F, Salazar M, Milabo C, Candelario-McKeown J, Zrinzo L, Akram H, Limousin P, Foltynie T (2020) Novel programming features help alleviate subthalamic nucleus stimulation-induced side effects. *Mov Disord* **35**, 2261-2269.
- [16] Seger A, Gulberti A, Vettorazzi E, Braa H, Buhmann C, Gerloff C, Hamel W, Moll CKE, Pötter-Nerger M (2021) Short pulse and conventional deep brain stimulation equally improve the parkinsonian gait disorder. *J Parkinsons Dis* **11**, 1455-1464.
- [17] Lang AE, Houeto J-L, Krack P, Kubu C, Lyons KE, Moro E, Ondo W, Pahwa R, Poewe W, Tröster AI, Uitti R, Voon V (2006) Deep brain stimulation: Preoperative issues. *Mov Disord* **21**, S171-S196.
- [18] Hauser RA, Friedlander J, Zesiewicz TA, Adler CH, Seiberger LC, O'Brien CF, Molho ES, Factor SA (2000) A home diary to assess functional status in patients with Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia. *Clin Neuropharmacol* **23**, 75-81.
- [19] Timmermann L, Jain R, Brücke T, Seijo F, Martin ESS, Haegelen C, Verin M, Maarouf M, Barbe M, Gill S, Whone A, Porta M, Servello D, Alesch F (2015) VANTAGE Trial: A prospective, multi-center trial evaluating deep brain stimulation with a new multiple-source, constant-current rechargeable system in Parkinson's disease (P1.173). *Neurology* **84**(14 Suppl), P1.173.
- [20] Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, Daniels C, Deutschländer A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, Kloss M, Koy J, Krause M, Kupsch A, Lorenz D, Lorenzl S, Mehdorn HM, Moringlane JR, Oertel W, Pinsker MO, Reichmann H, Reuss A, Schneider G-H, Schnitzler A, Steude U, Sturm V, Timmermann L, Tronnier V, Trottenberg T, Wojtecki L, Wolf E, Poewe W, Voges J, German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section (2006) A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* **355**, 896-908.
- [21] Juárez-Paz LM (2020) In silico accuracy and energy efficiency of two steering paradigms in directional deep brain stimulation. *Front Neurol* **11**, 593798.
- [22] Anderson CJ, Anderson DN, Pulst SM, Butson CR, Dorval AD (2020) Neural selectivity, efficiency, and dose equivalence in deep brain stimulation through pulse width tuning and segmented electrodes. *Brain Stimul* **13**, 1040-1050.
- [23] Kroneberg D, Ewert S, Meyer A-C, Kühn AA (2019) Shorter pulse width reduces gait disturbances following deep brain stimulation for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **90**, 1046-1050.
- [24] Gorman PH, Mortimer JT (1983) The effect of stimulus parameters on the recruitment characteristics of direct nerve stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng* **30**, 407-414.
- [25] Oliveira LM, Ruiz-Lopez M, Boutet A, Elias GJB, Kalia SK, Hodaie M, Lozano AM, Munhoz RP, Fasano A (2021) Self-adjustment of deep brain stimulation delays optimization in Parkinson's disease. *Brain Stimul* **14**, 676-681.

Supplementary Material

A Randomized, Double-Blinded Crossover Trial of Short Versus Conventional Pulse Width Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease

Supplementary Table 1. Adverse Events

Event	Number of AE in PW60	Number of AE in PW30	Total number of subjects in both conditions
<i>Adverse Events associated with stimulation</i>			
Dyskinesia	8	8	9
Speech impairment	2	1	3
Worsening of symptom control	1	3	4
Total	11	12	13/30
<i>Adverse Events probably associated with stimulation</i>			
Numbness in a limb	1	0	1
Spasms in fingers or toes	2	1	2
Impairment of balance	1	0	1
Total	4	1	4/30
<i>Adverse Events not associated with stimulation</i>			
Neckpain	1	1	1
Pain in a limb	2	1	3
Dorsal pain	0	2	2
Mild depressive symptoms	5	3	5
Disrupted sleep	0	1	1
Total	8	8	11/30
<i>Serious Adverse Event not associated with stimulation</i>			
DBS system infection	1	0	1/30

Adverse events as reported at follow-up visits or at dropout. AE, adverse event; DBS, deep brain stimulation; PW30, trial condition with 30 μ s; PW60, trial condition with 60 μ s.

Supplementary Table 2. Stimulation Settings at Follow-up Visits

Subject	Stimulation Setting	Current PW60 [mA]	Current PW30 [mA]
1	R: C+, 3- (100%), 119 Hz L: C+, 9- (25%), 10- (25%), 11- (25%), 119 Hz	R: 1.8* L: 8.1	R: 3.7 L: 8.4
2	R: C+, 1- (10%), 2- (10%), 3- (10%), 4- (24%), 5- (23%), 6- (23%), 130 Hz L: C+, 9- (10%), 10- (10%), 11- (10%), 12- (24%), 13- (23%), 14- (23%), 130 Hz	R: 2.7 L: 2.3	R: 4.0* L: 4.0
3	R: C+, 0- (60%), 1- (20%), 2- (20%), 130 Hz L: C+, 8- (60%), 9- (18%), 10- (22%), 130 Hz	R: 1.8* L: 2.1	R: 2.9 L: 3.1
4	R: C, 1+ (50%), 2- (100%), 3+ (50%), 130 Hz L: C+, 9- (30%), 11- (30%), 12- (40%), 174 Hz	R: 2.0 L: 1.7	R: 3.0* L: 3.0
5	R: C+, 1- (34%), 2- (33%), 3- (33%), 116 Hz L: C+, 11- (50%), 14- (50%), 116 Hz	R: 2.2 L: 3.1	R: 4.3* L: 5.0
6	R: C+, 1- (34%), 2- (33%), 3- (33%), 130 Hz L: C+, 9- (34%), 10- (33%), 11- (33%), 130 Hz	R: 3.0* L: 3.4	R: 4.3 L: 4.9
7	R: C+, 1- (34%), 2- (33%), 3- (33%), 130 Hz L: C+, 12- (34%), 13- (33%), 14- (33%), 130 Hz	R: 2.5 L: 1.5	R: 4.0* L: 2.8
8	R: C+, 7- (100%), 130 Hz L: C+, 15- (100%), 130 Hz	R: 0.2* L: 1.2	R: 0.2* L: 1.0
9	R: C+, 4- (34%), 5- (33%), 6- (33%), 130 Hz L: C+, 12- (34%), 13- (33%), 14- (33%), 130 Hz	R: 0.7 L: 0.7	R: 1.1* L: 0.7
10	R: C+, 4- (34%), 5- (33%), 6- (33%), 119 Hz L: C+, 12- (50%), 13- (50%), 119 Hz	R: 2.9* L: 2.9	R: 5.8 L: 6.3
11	R: C+, 4- (100%), 130 Hz L: C+, 9- (100%), 130 Hz	R: 0.7 L: 1.9	R: 1.4 L: 3.3
12	R: C+, 4- (33%), 5- (34%), 6- (33%), 130 Hz L: C+, 12- (10%), 13- (10%), 14- (10%), 15- (70%), 130 Hz	R: 2.1* L: 2.6	R: 4.6 L: 4.5
13	R: C+, 1- (16%), 2- (16%), 4- (33%), 5- (35%), 185 Hz L: C+, 10- (13%), 11- (15%), 13- (36%), 14- (36%), 185 Hz	R: 3.2 L: 2.7	R: 4.9* L: 3.8
14	R: C+, 4- (31%), 5- (42%), 6- (27%), 130 Hz L: C+, 12- (42%), 13- (42%), 14- (16%), 130 Hz	R: 2.3 L: 2.3	R: 3.3* L: 3.3
15	R: C+, 4- (34%), 5- (33%), 6- (33%), 130 Hz L: C+, 12- (34%), 13- (33%), 14- (33%), 130 Hz	R: 2.2* L: 2.4	R: 2.8 L: 3.3
16	R: C+, 3- (100%), 204 Hz L: C+, 12- (34%), 13- (33%), 14- (33%), 204 Hz	R: 2.7 L: 0.8	R: 4.0* L: 1.0
17	R: C+, 4- (33%), 5- (34%), 6- (33%), 198 Hz L: C+, 12- (34%), 13- (33%), 14- (33%), 198 Hz	R: 1.5 L: 1.3	R: 2.6* L: 1.9
18	R: C+, 1- (34%), 2- (33%), 3- (33%), 130 Hz L: C+, 9- (50%), 10- (50%), 130 Hz	R: 1.2* L: 1.9	R: 2.4 L: 2.9
19	R: C+, 1- (18%), 2- (16%), 3- (16%), 4- (18%), 5- (16%), 6- (16%), 130 Hz L: C+, 12- (34%), 13- (33%), 14- (33%), 130 Hz	R: 2.6* L: 2.6	R: 3.4 L: 3.1
20	R: C+, 2- (34%), 3- (33%), 4- (33%), 130Hz L: C+, 10- (34%), 11- (33%), 12- (33%), 130Hz	R: 2.4 L: 2.9	R: n.a. L: n.a.
21	R: C+, 4- (100%), 130Hz L: C+, 9- (100%), 130Hz	R: n.a. L: n.a.	R: 1.1 L: 1.7
22	R: C+, 5- (34%), 6- (33%), 7- (33%), 179Hz L: C+, 13- (50%), 15- (50%), 179Hz	R: n.a. L: n.a.	R: 4.6 L: 6.4
23	R: C+, 5- (34%), 6- (33%), 7- (33%), 130Hz L: C+, 13- (34%), 14- (33%), 15- (33%), 130Hz	R: n.a. L: n.a.	R: 3.1 L: 4.0
24	R: C+, 5- (34%), 6- (33%), 7- (33%), 174Hz L: C+, 10- (18%), 11- (16%), 12- (16%), 13- (18%), 14- (16%), 15- (16%), 174Hz	R: n.a. L: n.a.	R: 0.6 L: 3.5

Asterisk marks the patient's preferred stimulation setting. C, Case; L, left hemisphere; n.a., not available due to dropout; PW30, trial condition with 30 μ s; PW60, trial condition with 60 μ s; R, right hemisphere.

Supplementary Table 3. Motor Diary Outcomes per period

Motor States [h]	Period A N = 24	Period B N = 19	LME Period A vs. Period B	
	Mean (SD), [90%-CI]	Mean (SD), [90%-CI]	Estimate (SE)	p
“On”	11.95 (4.34) [10.4 to 13.5]	10.65 (4.92) [8.7 to 12.6]	-1.39 (0.68)	0.2
“Off”	2.18 (3.14) [1.1 to 3.3]	2.76 (3.51) [1.4 to 4.2]	0.97 (0.52)	0.3
“Dyskinesia”	1.57 (3.19) [0.5 to 2.7]	2.14 (3.71) [0.7 to 3.6]	0.36 (0.38)	1.0
“Sleep”	8.41 (1.29) [7.9 to 8.9]	8.39 (1.64) [7.7 to 9.0]	-0.04 (0.18)	1.0

Comparison of motor diary outcomes between Period A and Period B (see Fig. 1).
90%-CI, 90% confidence interval; SD, standard deviation; SE, standard error.

Supplementary Table 4. Motor Diary Outcomes for paired data only

Motor States [h]	PW60 N = 19	PW30 N = 19	PW60 vs. PW30 N = 19	
	Mean (SD), [90%-CI]	Mean (SD), [90%-CI]	Estimate (SE)	p
“On”	11.68 (4.19) [10.0 to 13.3]	11.04 (5.05) [9.0 to 13.1]	-0.39 (3.21)	1.0
“Off”	2.02 (3.67) [0.9 to 3.0]	1.93 (3.55) [1.1 to 3.8]	1.16 (2.27)	1.0
“Dyskinesia”	1.95 (2.60) [0.6 to 3.5]	2.49 (3.38) [0.5 to 3.3]	1.89 (1.67)	1.0
“Sleep”	8.30 (1.39) [7.7 to 8.9]	8.53 (1.57) [7.9 to 9.2]	-1.37 (0.67)	0.2

Comparison of motor diary outcomes between PW60 and PW 30 only including patients completing the trial. 90%-CI, 90% confidence interval; SD, standard deviation; SE, standard error; PW30, trial condition with 30 µs; PW60, trial condition with 60 µs.

Supplementary Table 5. Subgroup analysis: Comparison of Non-preferred Settings

	npPW60 (N = 9)		npPW30 (N = 9)		
	Mean	SD	Mean	SD	p
<i>Motor states [h]</i>					
“On”	11.95	4.38	10.35	4.30	1.00
“Off”	1.96	3.00	3.83	3.85	0.955
“Dyskinesia”	2.20	3.03	0.83	1.65	1.00
“Sleep”	7.78	1.20	8.98	2.01	0.562
<i>Secondary outcomes</i>					
VAS “ability to speak”	3.77	3.06	5.07	2.28	1.00
Intelligibility	8.26	1.40	7.79	1.10	1.00
VAS “ability to walk”	5.12	2.60	5.16	2.77	1.00
10-m timed walk [s]	8.20	1.56	9.78	1.37	0.80
UPDRS-I	1.22	1.20	1.89	2.42	1.00
UPDRS-II	8.44	3.88	8.22	2.91	1.00
UPDRS-III	18.67	7.52	16.33	6.61	1.00
PDQ39-SI	58.12	40.42	74.36	62.74	1.00
NMSQ	6.78	3.15	8.22	5.02	1.00
<i>Energy indices</i>					
Change in current (PW60→PW30) [%]	38.23	41.05	31.87	55.53	1.00
Battery charge index [μJ]	40.09	24.06	42.49	29.79	1.00
Charge per pulse [nC]	226.00	87.05	254.00	130.06	1.00
Total electrical energy delivered [μJ/s]	76.41	54.05	83.39	64.20	1.00

npPW60, 60 μs condition of patients preferring 30 μs setting; npPW30, 30 μs condition of patients preferring 60 μs setting; SD, standard deviation

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

4.1.1. Klinische Parameter

Der Vergleich der beiden Stimulationseinstellungen zeigte keine Unterschiede in der durch das Bewegungstagebuch⁷⁰ ermittelten Zeit, die in den jeweiligen motorischen Zuständen (Gute Beweglichkeit, Schlechte Beweglichkeit, störende Dyskinesie, schlafend) verbracht wurde. Der untere Rand des 90%-Konfidenzintervalls der im "ON"-Zustand verbrachten Zeit bei PW30 lag oberhalb der Nicht-Unterlegenheitsgrenze. Somit kann Hypothese 1 verifiziert und von einer ähnlich guten Kontrolle der motorischen Symptome in beiden Behandlungsprogrammen ausgegangen werden. Die Auswertung ergab weiterhin keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsbedingungen für kognitive Funktionen, Verhalten, Stimmung (UPDRS-I⁶⁷), die Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS-II), motorische Symptome (UPDRS-III), Lebensqualität (PDQ-39 SI⁷³) und nicht-motorische Symptome (NMSQ⁷⁴).

Bezüglich der Nebenwirkungen gab es keine Unterschiede bei der durch den Patienten bewerteten visuellen Analogskala (VAS) für die Sprechfähigkeit, der Verständlichkeitsbewertung der Sprachaufnahmen durch verblindete muttersprachliche Zuhörer, sowie bei der VAS für die Gehfähigkeit und der benötigten Zeit für 10-m-Gehstrecke. Hypothese 3, die von einer Reduktion der Nebenwirkungen durch Nutzung der kurzen Pulsbreite ausging, muss daher abgelehnt werden. Vor der Studie erhielten 21 von 24 Patienten eine Stimulation mit konventioneller Pulsbreite von 60µs.

Am Ende der Studie wählten die Patienten ihre individuell bevorzugte Einstellung aus. Jeweils 9 von 19 Patienten, die die Studie abschlossen, bevorzugten eine Stimulation mit 30µs oder 60µs. Die Patienten, die Studienprogramm PW30 bevorzugten, gaben in der nicht bevorzugten Einstellung über längere Zeit im Tagesverlauf störende Dyskinesien an, während Patienten, die PW60 bevorzugten, über mehr Hypokinesien in der nicht bevorzugten Einstellung berichteten.

4.1.2. Stromverbrauch

In der Einstellung mit 30µs Pulsbreite wurden höhere Amplituden angewendet als in der Einstellung mit 60µs. Die PW30-Bedingung führte zudem zu einer geringeren Ladung pro Puls (charge per pulse, CPP), allerdings unterschieden sich weder die insgesamt abgegebene elektrische Energie (total electrical energy delivered, TEED) noch die Batterieentladung (battery charge index, BCI⁷²) zwischen den beiden Stimulationseinstellungen, sodass Hypothese 2, die einen geringeren Energieverbrauch in Studienprogramm PW30 beschrieb, abgelehnt werden muss.

4.2 Diskussion der Studie und ihrer Ergebnisse

4.2.1. Diskussion der Ergebnisse

In dieser doppelblinden Crossover-Studie, in der kurze und konventionelle Impulsbreiten bei Patienten mit Parkinson-Krankheit und bilateraler STN-THS verglichen wurden, konnten keine Unterschiede in der Kontrolle der motorischen Symptome zwischen den beiden Bedingungen festgestellt werden. Darüber hinaus gab es in unserer Kohorte keine Unterschiede in Bezug auf untersuchte Nebenwirkungen, nicht-motorische Symptome, Lebensqualität oder Energieeffizienzmessungen.

Eine nach Durchführung dieses Projekts erschienene neue Übersichtsarbeit, die alle erwähnten Studien zu kurzen Pulsbreiten untersuchte, bestätigte diese Ergebnisse in der Meta-Analyse zwischen den beiden Behandlungseinstellungen für alle genannten Bereiche.⁷⁵

Tabelle 2 zeigt eine Ergebnisübersicht der durchgeführten Arbeiten, die die Effekte kurzer Pulsbreiten tiefer Hirnstimulation bei Patienten mit Parkinson-Krankheit untersucht haben.

Die meisten bislang vorliegenden Studien konzentrierten sich auf die Untersuchung eines Zeitraumes von Minuten bis Stunden und beschränkten ihre Analyse auf Unterschiede in den Amplituden der Nebenwirkungs- und Wirksamkeitsschwelle, also auf die Breite des therapeutischen Fensters in der akuten Austestung.^{61,64,65} Die durchgeführte Studie hingegen verglich die beiden Pulsbreitenbedingungen hinsichtlich der Kontrolle der motorischen Symptome über 4 Wochen kontinuierlicher Stimulation. In Übereinstimmung mit einer früheren Studie von Dayal et al.⁷⁶ beweist die Studie für die STN-THS mit kurzer Pulsbreite von 30µs einerseits ihr akzeptables Sicherheitsprofil und andererseits die Nicht-Unterlegenheit bezüglich der motorischen Symptomkontrolle gegenüber der Stimulation mit konventioneller Pulsbreite. Dayal et al.⁷⁶ schlossen im Unterschied zur vorliegenden Studie allerdings nur Patienten mit stimulationsinduzierter Dysarthrie ein. Da die Stimulationseinstellungen entsprechend an diese Nebenwirkung angepasst wurden, konnte in jener Kohorte möglicherweise nur eine suboptimale Kontrolle der motorischen Symptome erreicht werden. Darüber hinaus erfassten die Autoren den motorischen Zustand lediglich zu zwei Zeitpunkten mit Hilfe der MDS-UPDRS-Skala, wohingegen in der vorliegenden Arbeit die motorische Symptomkontrolle in beiden Einstellungen über einen Zeitraum von drei Tagen mit Hilfe eines standardisierten Bewegungstagebuchs erfasst wurde, was einen eher longitudinalen und alltagsnahen Gesamteindruck der motorischen Symptomkontrolle liefert.⁷⁰ Dies könnte insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit von Bedeutung sein, da im Tagesverlauf auftretende motorische Fluktuationen, die die subjektive Beweglichkeit im Alltag und damit auch die Lebensqualität beeinflussen, mit bei einzelnen Untersuchungsterminen häufig verwendeten Skalen wie z. B. der Unified Parkinson's Disease Rating Scale nicht erfasst werden können.^{28,70,71}

Je 47,5 % der Patienten (N = 9/19) bevorzugten auf individueller Ebene entweder die kurze (30µs) oder die konventionelle (60µs) Stimulationseinstellung. Auch Seger et al. stellten bei der Untersuchung der Effekte von THS mit kurzer gegenüber konventioneller Pulsbreite auf Gangstörungen bei Parkinsonpatienten diese individuelle Präferenz von 40% der Studienteilnehmenden fest.⁷⁷ Obwohl die Kohortengröße der vorliegenden Arbeit keine eindeutige Subgruppenanalyse zuließ, deuten die Ergebnisse auf unterschiedliche Patientenprofile bezüglich der präferierten Pulsbreiteneinstellung hin. Während Patienten, die 30µs bevorzugten, in der nicht bevorzugten Einstellung im Tagesverlauf über längere Zeit störende Dyskinesien erlebten, hatten Patienten, die 60µs bevorzugten, über den Tag verteilt mehr Hypokinesien in der nicht bevorzugten Einstellung. Eine neuere Studie von Dayal et al., die kurze Pulsbreiten speziell bei Parkinson-Patienten mit anhaltenden stimulationsinduzierten Nebenwirkungen untersuchte, unterstützt dieses Konzept, da sie eine Linderung der Dyskinesien sowohl unmittelbar nach Einstellung als auch nach 6 Monaten durch die Stimulation mit 30µs zeigte.⁷⁸ Eine Meta-Analyse des verwendeten Dyskinesie-Scores in dieser und einer weiteren Arbeit⁷⁶ ergab allerdings keinen Unterschied zwischen beiden Behandlungsbedingungen.⁷⁵ Beim Vergleich der prozentualen Veränderung der Stromamplituden in der jeweiligen Pulsbreiteneinstellung gab es keinen Unterschied in den beiden Präferenzgruppen. Es erscheint daher unwahrscheinlich, dass dieser Effekt ausschließlich auf eine unzureichende Titration der Stromstärke während der Studie zurückzuführen ist. Stattdessen könnte er tatsächlich mit der angewandten Pulsbreite zusammenhängen.

Ein oft diskutierter Vorteil der Stimulation mit kurzer Pulsbreite ist die geringere Ladung pro Puls (CPP). Frühere Studien stellten die Hypothese auf, dass dies zu weniger Nebenwirkungen und einer längeren Batterielebensdauer führen könnte.^{61,64,65} Der potenzielle positive Effekt auf stimulationsbedingte Nebenwirkungen wurde dabei vor allem aus einer Vergrößerung des therapeutischen Fensters also einer Erweiterung des Amplitudenbereichs zwischen Nebenwirkungs- und Wirksamkeitsschwelle abgeleitet.^{61,64,66,76,79} Die aktuelle Übersichtsarbeit, die die bisherigen Ergebnisse analysierte, stellte jedoch fest, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen THS mit kurzer und konventioneller Pulsbreite gibt, wenn das therapeutische Fenster in Ladung pro Puls (CPP) definiert wird.⁷⁵ Das passt zu der Beobachtung, dass positive Auswirkungen der Stimulation mit kurzer Impulsbreite auf die Nebenwirkungen nur für die Tiefe Hirnstimulation bei Patienten mit essentiell Tremor berichtet wurde,⁸⁰⁻⁸² und bei Patienten mit Parkinson-Krankheit bisher nicht über den Rahmen eines kurzfristigen Untersuchungssettings hinaus gezeigt werden konnte.^{66,76}

Die erwähnte Übersichtsarbeit betrachtete die in Studien untersuchten stimulationsassoziierten Nebenwirkungen Dysarthrie, Gangstörungen und Dyskinesie und konnte nicht bestätigen, dass sich eine Stimulation mit kurzer Pulsbreite positiv auf diese

auswirkt, gab aber an, dass in einer nicht-verblindeten retrospektiven Studie⁸³ ein positiver Effekt auf Impulskontrollstörungen beobachtet wurde. Die Autoren wiesen darauf hin, dass die Meta-Analyse dadurch limitiert war, dass nur zwei Studien, darunter die vorliegende, einen mittleren Zeitraum von 4 Wochen beobachteten und bisher noch langfristige Untersuchungen fehlen, die zum einen eine genauere Bewertung z.B. der Gangparameter ermöglichen und zum anderen Erkenntnisse über die langfristigen Auswirkungen der STN-THS mit kurzen Impulsen erbringen könnten, z.B. über erforderliche Amplitudensteigerungen beim Fortschreiten der Erkrankung.⁷⁵

Reich et al. kamen bei ihren Überlegungen zum Wirkmechanismus zu dem Schluss, dass die Erweiterung des therapeutischen Fensters bei STN-THS aus einer Selektivität kurzer Impulsbreiten für kleinere, nahe gelegene, für die THS vorteilhaften Axone gegenüber größeren, weiter entfernten, mit Nebenwirkungen verbundenen Fasern resultieren könnte,⁶¹ jedoch wurde diese Hypothese in früheren und aktuellen Studien widerlegt.^{79,84} Wie von Anderson et al. gezeigt, ist das Gegenteil der Fall, da längere Pulsbreiten den Stimulationseffekt auf kleine, nahe gelegene Fasern konzentrieren, während sie die Aktivierung weiter entfernter Bahnen der weißen Substanz hemmen.⁷⁹

Bezüglich der Batterielebensdauer muss beachtet werden, dass diese entscheidend vom Energieverbrauch und nicht nur von der Ladung abhängt. Daher wurden in dieser Studie auch die Parameter insgesamt abgegebene Energie (TEED) und Batterieentladung (BCI) errechnet. Der BCI ist ein Energieindex, der auf dem Programmiergerät den Energieverbrauchs einer Stimulationseinstellung anzeigt und auch im klinischen Alltag verwendet wird.⁷² Diese beide Energieverbrauchsparameter waren unter den beiden Studienbedingungen gleich. Dieses Ergebnis macht deutlich, dass die Stimulation mit 30 μ s keine positive Auswirkung auf die Batterielebensdauer hat und steht im Einklang mit einer früheren Studie, die ergab, dass sich der Parameter TEED beim Vergleich von konventioneller und kurzer Pulsbreite an der Wirksamkeitsschwelle nicht signifikant unterschied.⁶⁶ Beim Vergleich von THS mit kurzer und konventioneller Pulsbreite ist es folglich wichtig zu beachten, dass wenn nur einer dieser Parameter berücksichtigt wird, z. B. Amplitude, Ladung, TEED oder BCI per Definition unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf den Energieverbrauch erzielt werden.

Die erwähnte Übersichtsarbeit bestätigt in einer Metaanalyse das Ergebnis, dass CPP bei kurzer Pulsbreite niedriger ist, TEED sich aber nicht zwischen den beiden Einstellungen unterschied, und führt ebenfalls aus, dass TEED ein genauerer Parameter zur Schätzung des Energieverbrauchs ist, da bisher kein direkter Zusammenhang zwischen CPP und Batterielebensdauer in praxisnahen Studien nachgewiesen wurde. Aus dem Grund, dass sich aber kein geringerer Energieverbrauch nachweisen lässt, vermuten die Autoren, dass der geringere Energiebedarf einer niedrigen Impulsbreite möglicherweise durch die erforderliche Amplitudenerhöhung vollständig ausgeglichen wird.⁷⁵

Tabelle 2 - Studienergebnisse zu Effekten der STN-THS mit kurzen Pulsbreiten bei Patienten mit PK

Erstautor & Jahr	N	Untersuchungs- zeitraum	Ergebnisse	
			Veränderung unter THS _{KP} im Vergleich zu THS _{LP}	Kein Unterschied zwischen THS _{KP} und THS _{LP}
Reich 2015 ⁶¹	4	Variierend sehr kurzfristig	Größeres therapeutisches Fenster Geringere Ladung pro Puls	
Bouthour 2018 ⁶⁴	10	Variierend sehr kurzfristig	Größeres therapeutisches Fenster Geringere Ladung pro Puls	
Steigerwald 2018 ⁶⁵	15	15 Min.	Größeres therapeutisches Fenster Geringere Ladung pro Puls Kontrolle der motorischen Symptome	
Dayal 2018 ⁶⁶	15	1 Std.	Größeres therapeutisches Fenster Positive Effekte auf NW: Ganggeschwindigkeit, Sprachverständlichkeit	Abgegebene Energie
Dayal 2019 ⁷⁶	16	4 Wochen	Positiver Effekt auf NW: Dysarthrie	Kontrolle von motorischen und nicht-motorischen Symptomen Lebensqualität NW: Sprachverständlichkeit, Dyskinesie-Scores Abgegebene Energie
Dayal 2020 ⁶⁸	32	>3 Std.	Positive Effekte auf NW: stimulations-induzierte Dysarthrie, Dyskinesie, pyramidale NW	Kontrolle der motorischen Symptome
Fabbri 2021 ⁶⁹	7	1 Std.	Positive Effekte auf NW: Sprachverständlichkeit	Kontrolle der motorischen Symptome
Segar 2021 ⁷⁷	20	>30 Min.	Individuelle Präferenz von 40%	NW: Ganggeschwindigkeit
Petry-Schmelzer, Gerus 2022 ⁸⁵	24	4 Wochen	Individuelle Präferenz von 47%	Kontrolle von motorischen und nicht-motorischen Symptomen Lebensqualität NW: Sprachverständlichkeit, Ganggeschwindigkeit Abgegebene Energie

THS_{KP}: THS mit kurzer Pulsbreite; THS_{LP}: THS mit langer Pulsbreite; NW: Nebenwirkungen

4.2.2. Diskussion des Studiendesigns

Der am stärksten limitierende Faktor dieser Studie besteht darin, dass durch unerwartet viele Studienabbrüche die angestrebte Stichprobengröße von $N = 27$ nicht erreicht werden konnte, mit der die Nichtunterlegenheit der Stimulation mit kurzer Impulsbreite mit einer Power von 80% nachgewiesen werden sollte. Diese Abbrüche spiegeln die Schwierigkeiten bei der Durchführung einer klinischen Studie während der COVID-19-Pandemie wider. Unter eben diesen Umständen wurden die Besuche zwischen den Nachuntersuchungen auf ein Minimum beschränkt und die Patienten hauptsächlich telefonisch betreut. Durch eine mehrwöchige Unterbrechung der klinischen Forschung im März 2020 sind einige Patienten aus der Studie gefallen. Eine weitere Ursache für Studienabbrüche war die Möglichkeit, die Stimulationseinstellungen über das Patientenprogrammiergerät zu ändern. Zwei Patienten kehrten zur vorherigen Einstellung zurück, anstatt die Amplitude des Studienprogramms nach ihren Bedürfnissen und gegebenenfalls nach telefonischer Rücksprache anzupassen. Aus Gründen der Patientensicherheit sollten die Patienten jedoch immer mit einer gut etablierten "Backup"-Stimulationseinstellung entlassen werden, um bei akuter Verschlechterung der Beweglichkeit oder starken Nebeneffekten auch einen Wechsel der Programme selbst durchführen zu können.

Nichtsdestotrotz scheint die Stichprobe ausreichend groß zu sein, da sich kein Trend für einen Unterschied in der motorischen Symptomkontrolle zwischen den Studienbedingungen beobachtet lies, obwohl mehr als zwei Drittel der berechneten Stichprobengröße einbezogen wurden. Die Stichprobengröße ist zudem eine der größten in den bisherigen Studien, die die Wirkung kurzer Pulsbreiten bei STN-DBS untersucht haben. Eine Folge der Studienabbrüche war, dass die geplante 1:1-Randomisierung nicht erreicht werden konnte. Dies scheint jedoch keinen Einfluss auf die Ergebnisse zu haben, da sich kein Periodeneffekt beobachten ließ.

Eine weitere Limitation der Studie ist, dass die Wahl der aktiven Elektrode auf einer nicht standardisierten klinischen Programmierungssitzung basierte anstelle einer standardisierten monopolaren Austestung, wie es in einer ähnlichen Studie von Dayal et al. durchgeführt wurde.⁷⁶ Wie bereits erwähnt, schlossen Dayal et al. im Gegensatz zur durchgeführten Studie Patienten mit stimulationsinduzierter Dysarthrie ein, so dass jeder Patient vor dem Studieneinschluss eine ausführliche Anpassung der Stimulationseinstellung benötigte, was in der vorliegenden Kohorte nicht der Fall war.

Ein weiterer Unterschied der vorliegenden Studie zu früheren Arbeiten besteht darin, dass die Titration der Amplitude vom Patienten selbst in einem vorher festgelegten Bereich vorgenommen wurde. Dies könnte zu suboptimalen Stimulationseinstellungen führen,⁸⁶ jedoch wurden die Patienten zu Beginn der Studie gut geschult und über Telefonanrufe im Rahmen des Protokolls erneut instruiert die Amplitude anzupassen, wenn die Kontrolle der motorischen Symptome unzureichend war oder Nebenwirkungen auftraten. Die therapeutischen

Gesamteffekte im Alltag der Patienten werden durch dieses Vorgehen jedoch möglicherweise besser widergespiegelt, da es ist unwahrscheinlich ist, dass sich Patienten innerhalb eines kurzen Zeitrahmens von 4 Wochen regelmäßig zur Stimulationsanpassung in der Ambulanz vorstellen.

4.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorliegende Studie erbringt den Nachweis, dass es auf Gruppenebene beim Vergleich der STN-THS mit kurzen und konventionellen Pulsbreiten bei Parkinsonpatienten keinen Unterschied in Bezug auf die Kontrolle der motorischen Symptome, das Auftreten von Nebenwirkungen oder den Batterieverbrauch gibt, wenn sie unter alltagsnahen Bedingungen getestet wird. Es ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede bezüglich nicht-motorischen Symptomen und der Lebensqualität. Dies wurde auch in einer anderen Studie gezeigt, die kurze Pulsbreiten über einen längeren Zeitraum untersuchte.⁷⁶ Dennoch zeigt die Studie, dass einige Patienten von einer Stimulation mit kurzer Pulsbreite zumindest subjektiv profitierten, da sie nach Studienabschluss eine weitere Behandlung mit eben dieser Einstellung wünschten. Auch Seger et al., die die Effekte der STN-THS mit kurzen Pulsbreiten Gang und posturale Instabilität untersuchten, beschrieben, dass 40% ihrer Kohorte nach der rund vierstündigen Untersuchung die unkonventionelle Pulsbreite präferierten.⁷⁷ Es erscheint daher sinnvoll in zukünftigen Studien zu untersuchen ob Subgruppen, z.B. Patienten mit unterschiedlichen Symptombelastungsprofilen, von Stimulation mit kürzerer Pulsbreite profitieren könnten. Die Einstellung der Stimulationsparameter ist immer ein Abwägen zwischen bestmöglicher Beweglichkeit und noch akzeptablen Nebenwirkungen und ist entscheidend für die therapeutische Effektivität der tiefen Hirnstimulation. Eine besondere Rolle im klinischen Alltag spielen stimulationsinduzierte Dyskinesien, die bei STN-THS häufig auftreten und sehr störend sein können, aber grundsätzlich mit einem guten Outcome assoziiert und ein Zeichen für eine gute Lokalisierung der Elektrode sind.⁴⁸ Treten diese auf, wird empfohlen die Amplitude unter Inkaufnahme einer suboptimalen antiparkinsonschen Wirkung zu reduzieren.⁴⁸ Insbesondere für jene Patienten, bei denen bereits bei niedrigen Stromstärken stimulationsinduzierte Dyskinesien oder Gangstörungen auftreten, erscheint eine weitere Untersuchung der kurzen Pulsbreiten lohnenswert, um einen optimalen klinischen Effekt der tiefen Hirnstimulation zu ermöglichen. Dafür ist unbedingt die Durchführung systematischer Studien mit größeren Patientenkollektiven über einen längeren Zeitraum nötig.

5. Literaturverzeichnis

1. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2017; **124**(8): 901-5.
2. Höglinger G. TCea. Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* 2023.
3. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; **30**(12): 1591-601.
4. Gibb WR. Accuracy in the clinical diagnosis of parkinsonian syndromes. *Postgrad Med J* 1988; **64**(751): 345-51.
5. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 2015; **386**(9996): 896-912.
6. Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; **30**(12): 1600-11.
7. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; **27**(5): 617-26.
8. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005; **20**(2): 190-9.
9. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; **23**(6): 837-44.
10. Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; **2**(8).
11. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; **24**(2): 197-211.
12. Irwin DJ, White MT, Toledo JB, et al. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Ann Neurol* 2012; **72**(4): 587-98.
13. Qamar MA, Sauerbier A, Politis M, Carr H, Loehrer P, Chaudhuri KR. Presynaptic dopaminergic terminal imaging and non-motor symptoms assessment of Parkinson's disease: evidence for dopaminergic basis? *NPJ Parkinsons Dis* 2017; **3**: 5.
14. Olanow CW. Do prions cause Parkinson disease?: the evidence accumulates. *Ann Neurol* 2014; **75**(3): 331-3.
15. Caputi V, Giron MC. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* 2018; **19**(6).
16. Matheoud D, Cannon T, Voisin A, et al. Intestinal infection triggers Parkinson's disease-like symptoms in Pink1(-/-) mice. *Nature* 2019; **571**(7766): 565-9.
17. Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol* 2015; **21**(37): 10609-20.
18. Barbe M, Maier F. 8 Präoperative Evaluierung der Patienten. In: Jürgen V, Lars T, eds. Tiefe Hirnstimulation. Berlin, Boston: De Gruyter; 2017: 99-108.
19. Piano C, Bove F, Mulas D, Bentivoglio AR, Cioni B, Tufo T. Frameless stereotaxy in subthalamic deep brain stimulation: 3-year clinical outcome. *Neurol Sci* 2021; **42**(1): 259-66.
20. Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Maddern GJ. Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *Mov Disord* 2010; **25**(11): 1550-9.

21. Krack P, Volkmann J, Tinkhauser G, Deuschl G. Deep Brain Stimulation in Movement Disorders: From Experimental Surgery to Evidence-Based Therapy. *Mov Disord* 2019; **34**(12): 1795-810.
22. Odekerken VJ, de Haan RJ, Schuurman PR, de Bie RM. Authors' reply. Subthalamic versus globus pallidus deep brain stimulation. *Lancet Neurol* 2013; **12**(4): 329.
23. Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010; **362**(22): 2077-91.
24. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; **355**(9): 896-908.
25. Okun MS. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2012; **367**(16): 1529-38.
26. Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Jama* 2009; **301**(1): 63-73.
27. Williams A, Gill S, Varma T, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 2010; **9**(6): 581-91.
28. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013; **368**(7): 610-22.
29. Jost ST, Sauerbier A, Visser-Vandewalle V, et al. A prospective, controlled study of non-motor effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: results at the 36-month follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; **91**(7): 687-94.
30. Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, Lang AE, Fallis M, Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Arch Neurol* 2011; **68**(12): 1550-6.
31. Rodriguez-Oroz MC, Moro E, Krack P. Long-term outcomes of surgical therapies for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; **27**(14): 1718-28.
32. Gervais-Bernard H, Xie-Brustolin J, Mertens P, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: five year follow-up. *J Neurol* 2009; **256**(2): 225-33.
33. Zibetti M, Merola A, Rizzi L, et al. Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; **26**(13): 2327-34.
34. Fasano A, Romito LM, Daniele A, et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain* 2010; **133**(9): 2664-76.
35. Dafsari HS, Silverdale M, Strack M, et al. Nonmotor symptoms evolution during 24 months of bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018; **33**(3): 421-30.
36. Zibetti M, Torre E, Cinquepalmi A, et al. Motor and nonmotor symptom follow-up in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Eur Neurol* 2007; **58**(4): 218-23.
37. Pellaprat J, Ory-Magne F, Canivet C, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves pain in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2014; **20**(6): 662-4.
38. Petry-Schmelzer JN, Krause M, Dembek TA, et al. Non-motor outcomes depend on location of neurostimulation in Parkinson's disease. *Brain* 2019; **142**(11): 3592-604.

39. Dembek TA, Baldermann JC, Petry-Schmelzer JN, et al. Sweetspot Mapping in Deep Brain Stimulation: Strengths and Limitations of Current Approaches. *Neuromodulation* 2021.
40. Horn A, Reich M, Vorwerk J, et al. Connectivity Predicts deep brain stimulation outcome in Parkinson disease. *Ann Neurol* 2017; **82**(1): 67-78.
41. Irmen F, Horn A, Mosley P, et al. Left Prefrontal Connectivity Links Subthalamic Stimulation with Depressive Symptoms. *Ann Neurol* 2020; **87**(6): 962-75.
42. Kimmelman J, Duckworth K, Ramsay T, Voss T, Ravina B, Emborg ME. Risk of surgical delivery to deep nuclei: a meta-analysis. *Mov Disord* 2011; **26**(8): 1415-21.
43. Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P, Hariz MI. Reducing hemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literature review. *J Neurosurg* 2012; **116**(1): 84-94.
44. Vergani F, Landi A, Pirillo D, Cilia R, Antonini A, Sganzerla EP. Surgical, medical, and hardware adverse events in a series of 141 patients undergoing subthalamic deep brain stimulation for Parkinson disease. *World neurosurgery* 2010; **73**(4): 338-44.
45. Engel K, Huckhagel T, Gulberti A, et al. Towards unambiguous reporting of complications related to deep brain stimulation surgery: A retrospective single-center analysis and systematic review of the literature. *PLoS One* 2018; **13**(8): e0198529.
46. Voges J, Hilker R, Bötzel K, et al. Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. *Mov Disord* 2007; **22**(10): 1486-9.
47. Tommasi G, Krack P, Fraix V, et al. Pyramidal tract side effects induced by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; **79**(7): 813-9.
48. Castrioto A, Volkmann J, Krack P. Postoperative management of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Handbook of clinical neurology* 2013; **116**: 129-46.
49. Volkmann J, Daniels C, Witt K. Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2010; **6**(9): 487-98.
50. Thanarajah SE, Reker P. 15 THS-assoziierte Komplikationen. In: Jürgen V, Lars T, eds. Tiefe Hirnstimulation. Berlin, Boston: De Gruyter; 2017: 144-56.
51. Witt K, Daniels C, Reiff J, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2008; **7**(7): 605-14.
52. Castelli L, Rizzi L, Zibetti M, Angrisano S, Lanotte M, Lopiano L. Neuropsychological changes 1-year after subthalamic DBS in PD patients: A prospective controlled study. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; **16**(2): 115-8.
53. Buhmann C, Huckhagel T, Engel K, et al. Adverse events in deep brain stimulation: A retrospective long-term analysis of neurological, psychiatric and other occurrences. *PLoS One* 2017; **12**(7): e0178984.
54. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, Krack P. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol* 2015; **14**(5): 518-31.
55. Thobois S, Ardouin C, Lhommée E, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain* 2010; **133**(Pt 4): 1111-27.
56. Morel A. Stereotactic Atlas of the Human Thalamus and Basal Ganglia. 2007; 2007.
57. Volkmann J, Moro E, Pahwa R. Basic algorithms for the programming of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; **21 Suppl 14**: S284-9.

58. Deuschl G, Herzog J, Kleiner-Fisman G, et al. Deep brain stimulation: postoperative issues. *Mov Disord* 2006; **21 Suppl 14**: S219-37.
59. Moro E, Esselink RJ, Xie J, Hommel M, Benabid AL, Pollak P. The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology* 2002; **59**(5): 706-13.
60. Rizzone M, Lanotte M, Bergamasco B, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: effects of variation in stimulation parameters. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; **71**(2): 215-9.
61. Reich MM, Steigerwald F, Sawalhe AD, et al. Short pulse width widens the therapeutic window of subthalamic neurostimulation. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; **2**(4): 427-32.
62. Ranck JB, Jr. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res* 1975; **98**(3): 417-40.
63. Holsheimer J, Dijkstra EA, Demeulemeester H, Nuttin B. Chronaxie calculated from current-duration and voltage-duration data. *J Neurosci Methods* 2000; **97**(1): 45-50.
64. Bouthour W, Wegrzyk J, Momjian S, et al. Short pulse width in subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a randomized, double-blind study. *Mov Disord* 2018; **33**(1): 169-73.
65. Steigerwald F, Timmermann L, Kühn A, et al. Pulse duration settings in subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2018; **33**(1): 165-9.
66. Dayal V, Grover T, Limousin P, et al. The Effect of Short Pulse Width Settings on the Therapeutic Window in Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2018; **8**(2): 273-9.
67. Fahn S ER, UPDRS program members. Unified Parkinsons Disease Rating Scale. *Recent developments in Parkinson's disease* 1987; **2**: 153-63.
68. Dayal V, Grover T, Tripoliti E, et al. Short Versus Conventional Pulse-Width Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Randomized Crossover Comparison. *Mov Disord* 2020; **35**(1): 101-8.
69. Fabbri M, Natale F, Artusi CA, et al. Deep brain stimulation fine-tuning in Parkinson's disease: Short pulse width effect on speech. *Parkinsonism Relat Disord* 2021; **87**: 130-4.
70. Hauser RA, Friedlander J, Zesiewicz TA, et al. A home diary to assess functional status in patients with Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia. *Clin Neuropharmacol* 2000; **23**(2): 75-81.
71. Timmermann L, Jain R, Brücke T, et al. VANTAGE Trial: A Prospective, Multi-center Trial Evaluating Deep Brain Stimulation with a New Multiple-Source, Constant-Current Rechargeable System in Parkinson's Disease (P1.173). *Neurology* 2015; **84**(14 Supplement): P1.173.
72. Juárez-Paz LM. In silico Accuracy and Energy Efficiency of Two Steering Paradigms in Directional Deep Brain Stimulation. *Front Neurol* 2020; **11**: 593798.
73. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing* 1997; **26**(5): 353-7.
74. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord* 2006; **21**(7): 916-23.
75. Smeets S, Boogers A, Van Bogaert T, et al. Deep brain stimulation with short versus conventional pulse width in Parkinson's disease and essential tremor: A systematic review and meta-analysis. *Brain Stimul* 2024; **17**(1): 71-82.

76. Dayal V, Grover T, Tripoliti E, et al. Short Versus Conventional Pulse-Width Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Randomized Crossover Comparison. *Mov Disord* 2019; **35**(1): 101-8.
77. Seger A, Gulberti A, Vettorazzi E, et al. *J Parkinsons Dis* 2021; **11**(3): 1455-64.
78. Dayal V, De Roquemaurel A, Grover T, et al. Novel Programming Features Help Alleviate Subthalamic Nucleus Stimulation-Induced Side Effects. *Mov Disord* 2020; **35**(12): 2261-9.
79. Anderson CJ, Anderson DN, Pulst SM, Butson CR, Dorval AD. Neural selectivity, efficiency, and dose equivalence in deep brain stimulation through pulse width tuning and segmented electrodes. *Brain Stimul* 2020; **13**(4): 1040-50.
80. Kroneberg D, Ewert S, Meyer AC, Kühn AA. Shorter pulse width reduces gait disturbances following deep brain stimulation for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; **90**(9): 1046-50.
81. Choe C-u, Hidding U, Schaper M, et al. Thalamic short pulse stimulation diminishes adverse effects in essential tremor patients. *Neurology* 2018; **91**(8): e704-e13.
82. Palmisano C, Reich MM, Volkmann J, Frigo CA, Isaias IU. Effects of short pulse-width stimulation on gait ataxia of Essential Tremor patients implanted with thalamic Deep Brain Stimulation. *Gait & Posture* 2018.
83. Kishida H, Katsuo K, Kawasaki T, et al. The short pulse width stimulation is hard to cause ICD/DDS symptom after STN-DBS. *Journal of the Neurological Sciences* 2017; **381**: 363-4.
84. Gorman PH, Mortimer JT. The effect of stimulus parameters on the recruitment characteristics of direct nerve stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng* 1983; **30**(7): 407-14.
85. Petry-Schmelzer JN, Gerus L, Jergas H, et al. A Randomized, Double-Blinded Crossover Trial of Short Versus Conventional Pulse Width Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2022; **12**(5): 1497-505.
86. Oliveira LM, Ruiz-Lopez M, Boutet A, et al. Self-adjustment of deep brain stimulation delays optimization in Parkinson's disease. *Brain Stimul* 2021; **14**(3): 676-81.

6. Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Effekte der tiefen Hirnstimulation in der Zielregion des Nucleus subthalamicus und der umgebenden Strukturen. (A) Sagittalschnitt (12 mm lateral zur Mittellinie) und (B) Frontalschnitt (3 mm posterior zur mittleren Kommissurebene) des Subthalamus. (Abbildung von Castrioto et al. ⁵¹ auf Basis von Morel ⁵⁹ , übersetzt).....	15
Abbildung 2 - Grundalgorithmus für die Einstellung der Initialparameter bei der tiefen Hirnstimulation (Abbildung von Volkmann et al. ⁶⁰ , übersetzt).....	17
Abbildung 3 - Wirksamkeits- und Nebenwirkungsschwellen in Abhängigkeit von der Pulsbreite (Abbildung von Reich et al. ⁶⁴ , adaptiert und übersetzt).....	18

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - MDS-Diagnosekriterien der Parkinson-Krankheit nach Postuma et al. ³	8
Tabelle 2 - Studienergebnisse zu Effekten der STN-THS mit kurzen Pulsbreiten bei Patienten mit PK	40