

**Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie am
Universitätsklinikum Gießen und Marburg
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Lars Timmermann
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität
Marburg**

**Differentielle Auswirkungen der subthalamischen
Stimulation bei Patienten mit idiopathischen Parkinson-
Syndrom**

**Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität
Marburg vorgelegt von**

**Bugrahan Bacara
aus Bielefeld, Deutschland**

Marburg 2023

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps- Universität Marburg am: 06.06.2023

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: PD. Dr. med. David Pedrosa

Korefferent: Prof. Dr. PhD Iris Reuter

Meiner Familie Kaan, Seven und Murat

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung	8
<i>1.1 Allgemein</i>	8
<i>1.2 Morbus Parkinson</i>	11
1.2.1 Definition	11
1.2.2 Historie des idiopathischen Parkinson Syndrom	12
1.2.3 Pathogenese und Ätiologie des iPS	12
1.2.4 Physiologie der Basalganglien-Kortex-Schleife	14
1.2.5 Nucleus subthalamicus	16
1.2.6 Pathophysiologie des iPS und der Basalganglienschleife	16
1.2.7 Symptomkomplex des iPS	18
1.2.8 Diagnostik des iPS	21
<i>1.3 Therapie</i>	23
1.3.1 Medikamentöse Therapie	24
1.3.1 Nicht-medikamentöse Therapie	24
<i>1.4 Tiefe Hirnstimulation</i>	25
1.4.1 Einführung-Tiefe Hirnstimulation	25
1.4.2 Geschichte der Tiefen Hirnstimulation	26
1.4.3 Wirkweise der Tiefen Hirnstimulation	27
1.4.4 Indikationen	28
1.4.5 THS bei iPS-Aktuelle Empfehlungen und klinischer Standard	29
1.4.6 Operation	30
1.4.7 Perioperative Komplikationen	31
1.4.8 THS-Komplikationen und Nebenwirkungen	32
Zielsetzung der Arbeit	33
2 Methoden	34
<i>2.1 Allgemeines</i>	34
<i>2.2 Patient:innen</i>	34
Metadaten	36
<i>2.3 Materialien</i>	36
	4

2.3.1 Vercise™ DBS System und Vercise Cartesia™ Directional Lead	36
2.3.2 Software	37
2.3.3 Inertiale Meßeinheit	37
2.3.4 Klinische Einschätzung	37
2.3.5 Klinische Einschätzung der Symptomschwere	38
2.3.6 Bildgebung	38
2.3.7 Software II für die Auswertung	38
2.3.8 Arbeitsplatz	39
2.4 <i>Methoden zur Datensammlung und Messung</i>	39
2.4.1 Setting	39
2.4.2 Verbindungskonfiguration der Geräte	40
2.4.3 Ausschalten des DBS-Systems und Prä-Test UPDRS	40
2.4.4 Prä-Test Messung im DBS-OFF Zustand	41
2.4.5 Messung und Protokollführung	41
2.4.6 Abschlussuntersuchung	45
2.4.7 Endeinstellung der Stimulationsparameter	46
2.5 <i>Methoden zur Datenanalyse und Generierung eines Models</i>	46
2.5.1 Parameter-Berechnung	47
2.5.2 Modelgenerierung	48
2.5.3 Modelvalidierung	49
3 Ergebnisse	50
3.1 <i>Demographische und Klinische Daten</i>	51
3.2 <i>Korrelation der Ratingwerte</i>	51
3.3 <i>Korrelation der DBS-Einstellungen</i>	53
3.4 <i>Vergleich der VTAs</i>	54
4 Diskussion	55
4.1 <i>Ergebnisse</i>	55
4.2 <i>Monitoring</i>	56
4.3 <i>Die IMU-Datenerfassung</i>	57
4.4 <i>Die Software und das Skript</i>	58
4.5 <i>Die Experimente</i>	59
4.6 <i>Die IMU-Daten und Biomarker der THS</i>	63
4.7 <i>Bildgebung und THS-Programmierung</i>	65
4.8 <i>Automatisiertes THS-System und closed-loop</i>	66
4.9 <i>Limitierungen der Arbeit</i>	68

4.9.1 Untersuchungsgegenstand-Symptome	68
4.9.2 Setting und Zeit	68
4.9.3 Stimulationsparameter	71
4.9.4 Fazit	72
5 Zusammenfassung	72
5.1 Summary	74
6 Literaturverzeichnis	75
7 Anhang	89
7.2 Wissenschaftliche Veröffentlichungen	95
7.3 Lebenslauf	95
7.4 Verzeichnis der akademischen Lehrer:innen	97
7.5 Danksagung	99
7.6 Ehrewörtliche Erklärung	99

Abbildungsverzeichnis

[Abbildung 1]: Übersicht über die Parkinson-Syndrome, unterteilt nach der Ätiologie

[Abbildung 2}: Basalganglienschleife

[Abbildung 3]: Burchiel KJ, McCartney S, Lee A, Raslan AM. Accuracy of deep brain stimulation electrode placement using intraoperative computed tomography without microelectrode recording. J Neurosurg. 2013 Aug;119(2):301-6

[Abbildung 4]: Vercise Cartesia™ Directional Leads von Boston Scientific aus Clinical deep brain stimulation strategies for orientation-selective pathway activation Julia P Slopsema et al 2018 J. Neural Eng. 15 056029.

[Abbildung 5]: Vercise Cartesia™ Directional Leads von Boston Scientific mit 8 Elektrodenkontakte. C1 und C8 an den Polen nicht segmentiert, C2-7 jeweils auf 2 Ebenen mit Separierung zu den benachbarten Kontakten aus Vercise-DBS Leads- Directions for use- Guide

[Abbildung 6]: Arbeitsplatz für die Messungen.

[Abbildung 7]: Übersicht Messungsablauf (Testung) –modifiziert nach „Prediction of movement ratings and DBS electrode parameters in idiopathic parkinson’s syndrom“ Kleinholdermann et. al. 2022

[Abbildung 8]: Ablauf der statistischen Methodik

[Abbildung 9]: Korrelationen zwischen den IMU-Daten und den klinischen Ratingwerten

[Abbildung 10]: Darstellung der Kongruenz der VTAs über die Dice-Koeffizienten durch ein Boxplot. Hierbei sind die jeweiligen STNs separiert. Jeweils liegen pro Seite drei Boxen vor, VTAs zwischen modellierten und realen Stimulationsparameter für

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hoehn und Yahr

Tabelle 2: Ein- & und Ausschlusskriterien

Tabelle 3: Demographische und klinische Daten

Abkürzungsverzeichnis

[iPS] idiopathisches Parkinson Syndrom

[UAW] unerwünschte Arzneimittelwirkung

[THS] Tiefe Hirnstimulation

[DBS] Deep brain stimulation

[MDS-UPDRS] Movement Disorder Society- Unified Parkinson’s Disease Rating Scale

[CT] Computertomographie

[MRT] Magnetresonanztomographie

[VTA] Volume of tissue activated
[GUI] Graphical User Interface
[IPG] Implantable Pulse Generator
[AC-PC Linie] Commissura anterior (AC)-Commissura posterior (PC) Linie
[DTI] Diffusions- Tensor- Bildgebung
[VIM] Nucleus ventralis intermedius des Thalamus
[STN, LSTN, RSTN] Nucleus subthalamicus, left nucleus subthalamicus, right nucleus subthalamicus
[GPi] Globus Pallidum internum
[PPN] Pedunculopontine Nukleus
[VAS] Visuelle Analogskala
[IMU] Inertial Measurement Unit
[FDA] Food and Drug Administration
[mA] Milliampere
[Hz] Hertz
[μ s] Mikrosekunden
[PCA] Hauptkomponentenanalyse, engl. Principal Component Analysis
[L2-Norm] Euklidische Norm
[c.] Elektrodenkontakt
[D.P] PD.Dr.med. David Pedrosa
[B.B] cand.med. Bugrahan Bacara
[ET] Essentieller Tremor

1 Einleitung

1.1 Allgemein

In der Geschichte der Neurologie und der Neurowissenschaften hat die Diagnostik und Therapie

von Bewegungsstörungen schon immer einen der größten Abschnitte der klinischen Tätigkeit eingenommen. In diesem Zusammenhang hat der Morbus Parkinson einen sehr großen und breiten Anteil dieses Bereichs inne. Die ersten Beschreibungen von Symptomen, wie den klinisch beschriebenen Tremor, lassen sich in Schriften aus dem alten Ägypten und aus Indien nachweisen [1].

Darüber hinaus nimmt das idiopathische Parkinson-Syndrom als erste pathophysiologisch verstandene neurologisch degenerative Erkrankung eine besondere Stellung ein [2].

In der Bundesrepublik Deutschland ist von einer Gesamtfallzahl von ungefähr 400.000 an Morbus Parkinson erkrankten Menschen auszugehen [3]. In einem größeren Kontext betrachtet liegt die Prävalenz bei bis zu 5/1000 Einwohnern in den westlichen Industrieländern.

Differenzen lassen sich bei der Geschlechterverteilung in der Prävalenz in den westlichen Industrieländern sehen. Die Inzidenz liegt bei männlichen Patienten um den Faktor 1,5 höher als bei weiblichen Patientinnen [4]. Hierbei ist hervorzuheben, dass der Erkrankungsgipfel sich um das 60. Lebensjahr befindet [5].

Weltweit ist in Ergänzung dazu eine steigende Lebenserwartung für die nächsten Jahre zu prognostizieren, wodurch eine Prävalenzsteigerung um das Zweifache angenommen wird [6].

In verschiedenen Subpopulationen lässt sich eine stärkere Erhöhung der Inzidenz des Parkinson vermuten, deren Ursache Gegenstand weiterführender Untersuchungen ist [7]. Diskutiert werden gesellschaftliche Änderungen bezüglich der Lebensführung und weitere Umweltveränderungen.

Zugehörig zu den häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen und ohne die Möglichkeit der Heilung ist zu sagen, dass das idiopathische Parkinson-Syndrom nicht nur einen großen Bereich der klinischen Neurologie, sondern auch einen wesentlichen Anteil in anderen wissenschaftlichen Teildisziplinen der Neurowissenschaften und vor allem der Neuromodulation einnimmt. Die Neuromodulation hat Einzug in die routinemäßige klinische Praxis der Neurologie eingenommen. Der Anteil dieser Therapiemethode ist kontinuierlich wachsend.

Zur Therapie des Morbus Parkinson stehen multiple Säulen in der neurologischen Versorgung zur Verfügung, deren Effizienz vom Verständnis und Analyse des vorliegenden Einzelfalls abhängig ist. Die Parkinson- Syndrome werden unter den extrapyramidalen Störungen des zentralen Nervensystems subsummiert. Allen Syndromen ist die Bradykinese gemein, jedoch kommen, abhängig von der weiteren Klassifikation und der Schwere der Symptomatik, weitere Merkmale hinzu. In dieser Arbeit wird grundsätzlich auf das idiopathische Parkinson Syndrom eingegangen.

Das idiopathische Parkinson- Syndrom ist definiert durch die Kardinalsymptome Bradykinese

(Unterbeweglichkeit), Rigor (Muskelsteifheit) und dem Ruhetremor (ca. 4- bis 6 Hz). Eine der Säulen ist die medikamentöse Versorgung der Patient:innen, in deren Rahmen dessen der Erhalt einer möglichst physiologischen Dopamin Dosis im Vordergrund steht. Dopamin ist der Neurotransmitter, der in der medikamentösen Therapie der zentrale Ansatzpunkt ist. Dies liegt an der Tatsache, dass aufgrund der neurodegenerativen Prozesse, die Abwesenheit dieses Botenstoffes an den synaptischen Endigungen zu den jeweiligen klinischen Phänomenen führt. Das Verständnis dieser Pathophysiologie erfolgte recht früh mit ersten Beschreibungen um 1960 und ist seit 1967 [8] der grundlegende pharmakologische Fokus. Die medikamentöse Intervention orientiert sich am Erkrankungsstadium der Patient:innen, dem Alter, und den Nebenwirkungen. Wichtig ist zu erwähnen, dass die verschiedenen Klassen der Medikamente nicht nur den Ersatz des Dopamins darstellen, sondern auch weitere Zielpunkte im menschlichen Organismus haben. Diese haben das Ziel einen bestimmten und suffizienten Spiegel an Dopamin im zentralen Nervensystem aufrecht zu erhalten. Damit einhergehend sollen erhöhte Konzentrationen von weiteren Neurotransmittern wie Acetylcholin oder Glutamat so gering wie möglich gehalten werden. Die aufgrund erhöhter Spiegel von Acetylcholin und Glutamat entstehenden Bewegungsstörungen sollen so weit wie realisierbar reduziert werden, sodass die Lebensqualität auf dem höchstmöglichen Niveau gehalten wird. In Ergänzung dazu gibt es die Säule der konventionellen Bewegungstherapie, die unter anderem die Physiotherapie, Ergotherapie und Krankengymnastik beinhaltet, welche ebenfalls das Ziel haben, die Selbstständigkeit der Patient:innen und die „regelhafte“ Teilnahme am Alltag und der Gesellschaft zu erreichen, indem sie die Mobilität fördert und die Abhängigkeit von anderen Menschen, welches bei einem Großteil der Patient:innen früher oder später auftritt, zeitlich soweit wie möglich nach hinten aufschieben.

Einen weiteren Bereich der Therapie des idiopathischen Parkinson Syndroms nimmt die tiefe Hirnstimulation ein. Hierüber werden gezielt elektrische Impulse über Elektroden in spezifischen Hirnarealen zur Beeinflussung neuronaler Schaltkreise gesetzt. Durch den Aufbau elektrischer Felder in diesen Lokalisationen werden Symptome des iPS positiv beeinflusst. Die tiefe Hirnstimulation wurde im vergangenen 20. Jahrhundert in den 70er Jahren eingeführt um Patient:innen mit chronischen Schmerzen dauerhaft und effektiv zu behandeln. 1986 ist als Beginn der Therapie der Bewegungsstörungen, speziell des Tremors mittels tiefer Hirnstimulation anzusehen. Dafür wurden die Elektroden damals von Alim- Louis Benabid zusammen mit Pierre Pollak in den tiefen Gewebereichen des Großhirns, nämlich des Nucleus ventralis intermedius des Thalamus eingesetzt [9]. Der Bereich, der in der Mehrzahl der Fälle heutzutage operativ zur Implantation aufgesucht wird, der Nucleus subthalamicus, wurde beginnend im Jahr 1993 als Therapieort genutzt [10]. In diesem Zusammenhang ist zu

sagen, dass die Analyse des Elektrodenaufbaus, der Wirkstärke der Elektrode und vor allem des stereotaktisch festgelegten Operationsfeldes, welches abhängig von der Indikation ist und dementsprechend unterschiedlich sein kann, von besonderer Bedeutung ist. Das Ziel lässt sich also für den praktizierenden Heilberufler formulieren, als die optimale elektrische Stimulation für die größtmögliche Minderung der Bewegungsstörung und der Behandlung der Symptome der Parkinson Patient:innen. Für dieses Ziel ist es möglich die Parameter, orientierend an einer computergestützten Analyse, zu optimieren. In Ergänzung dazu ergibt sich auch die Möglichkeit der Stimulationseinstellung mit Einbeziehung der Bildgebung inklusive einer Darstellung der Verhältnisse zwischen Elektroden und Stimulationsziel [11]. Für dieses Vorhaben ist es somit notwendig retrospektiv die Patientendaten zu analysieren, um eine Klassifizierung der vorliegenden Parameter zu schaffen. Weiterhin kann über die retrospektive Datenauswertung eine Aussage über die Einstellung der tiefen Hirnstimulation in Bezug auf die beschriebene Hypothese erzielt werden, die lautet: Es liegen sowohl notwendige, als auch hinreichende Aspekte in der Stimulationseinstellung vor um eine differentiell optimale Stimulation mit dem größtmöglichen positiven Effekt und somit Nutzen über die tiefe Hirnstimulation zu erzielen. Weiterhin existiert die Möglichkeit der Definition einer effizienten Stimulation die ökonomischer in den Ressourcen ist, als die zum aktuellen Zeitpunkt verwendeten klinischen Verfahren. Zu diesem Zweck lassen sich Methoden des maschinellen Lernens und moderne Geräte in die Therapie von iPS Patient:innen mit THS einführen.

1.2 Morbus Parkinson

1.2.1 Definition

Der Oberbegriff des Parkinson-Syndrom umfasst eine Reihe von klinischen Erscheinungsformen. Zu diesen gehören: das symptomatische Parkinson-Syndrom, das atypische- und das sekundäre Parkinson-Syndrom, sowie auch das idiopathische Parkinsonsyndrom (iPS), welches als klassisches Morbus Parkinson Syndrom bekannt ist. Der Morbus Parkinson als solcher wird in der vorliegenden Arbeit als Synonym für das iPS verwendet.

Der gemeinsame Nenner aller Syndrome ist die Bradykinese, welches den klinischen Kardinalsymptomen des Morbus Parkinson zugesprochen wird. Diese setzen sich weiterhin aus dem Rigor und dem Ruhetremor [2] zusammen.

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist eine neurodegenerative Erkrankung mit der Folge des Untergangs melaninhaltiger Zellen in der Substantia Nigra des Mesencephalons. In der Konsequenz kommt es zu einem Mangel an den von ihnen produzierten Neurotransmitter Dopamin. Dieser ist tragend für die Verbindung des Kortex mit den Basalganglien und ist essentiell für eine physiologische Motorik. Mit

dem daraus resultierenden Untergang der nigrostriatalen Bahnen und der Pathophysiologie der Basalganglien-Kortex-Schleife entstehen die charakteristischen extrapyramidalen Symptome.

1.2.2 Historie des idiopathischen Parkinson Syndrom

1817 verfasste der britische Arzt James Parkinson in seiner Monographie *An essay on the Shaking Palsy* (deutsch: *Eine Abhandlung über die Schüttellähmung*) eine erste genauere Beschreibung der Erkrankung, die später dann als ‚Morbus Parkinson‘ nach dem fachlichen Erstbeschreiber benannt wurde [12]. In dieser Abhandlung wurde seinerseits vor allem der fortschreitende Charakter der Erkrankung hervorgehoben, welcher bis dahin nicht als solcher erfasst war. Er vermutete zu dieser Zeit, dass eine Störung des Rückenmarks zu den klinischen Zeichen und schließlich zum Symptomkomplex führen würde.

Im Jahr 1960 entdeckte der schwedische Pharmakologe Arvid Carlsson, dass der Mangel an dem körpereigenen Stoff Dopamin an bestimmten, spezifischen Arealen im Hirnstamm des Menschen als Ursache der Erkrankung zu verstehen ist. Hieraus wurde die Vermutung Parkinson's, die Hauptlokalisation der Pathologie sei im Rückenmark, entkräftet [13]. Als weitere Konsequenz seiner Entdeckung erwies sich dieser kritische pathophysiologische Prozess als Basis für die in den folgenden Jahren etablierten medikamentösen Therapien des Parkinson- Syndroms. Bis heute kann von einer Schlüsselrolle dieser in der Therapie der Erkrankung gesprochen werden.

1.2.3 Pathogenese und Ätiologie des iPS

Die neuropathologische Grundlage des idiopathischen Parkinson Syndroms ist der Verlust melaninhaltiger Neurone, welche den Neurotransmitter Dopamin produzieren, speichern und ausschütten. Diese liegen mehrheitlich in der Zona compacta der Substantia nigra im Mesencephalon.

Histologisches Korrelat der Neurodegeneration ist der Einschuss von Lewy-Körperchen in den Neuronen der Substantia nigra, der Substantia innominata, Locus coeruleus und im hinteren Vagus-Kern [2]. Lewy-Körperchen bestehen aus Neurofilamenten, alpha-Synuclein, Ubiquitin und anderen Proteinablagerungen [14].

Lewy-Körperchen lassen sich in der Obduktion von Parkinson-Patient:innen fast immer nachweisen, sind jedoch nicht spezifisch für diese Erkrankung. Sie kommen auch bei anderen Erkrankungen wie der Lewy-Körperchen-Krankheit, Alzheimer-Demenz und weiteren neurodegenerativen Prozessen vor, sodass eine differentialdiagnostische Vorgehensweise erforderlich ist.

Als Konsequenz liegt ein Mangel an Dopamin in den Basalganglien und der dortigen

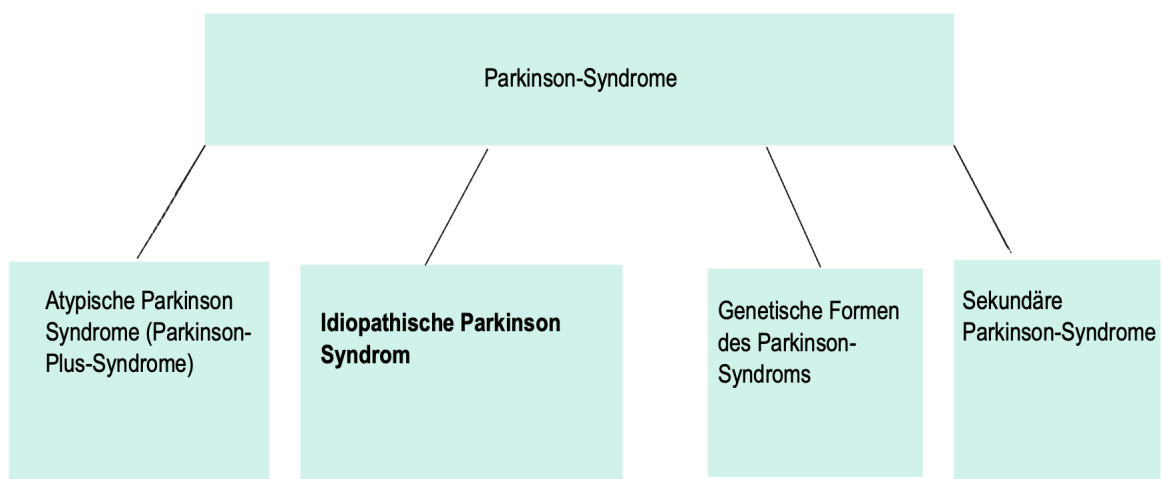
Wirkungsschleife vor. Speziell die nigrostriatale Bahn, also die Leitungsbahn zwischen der Substantia Nigra und dem Striatum, ist von dem Fehlen des Dopamins betroffen. Resultierend aus diesem Verlust verschiebt sich das Gleichgewicht zwischen Bewegungsförderung und Bewegungshemmung zugunsten der Hemmung. In physiologischem Zustand würde das Dopamin hauptsächlich an zwei Rezeptoren innerhalb der Basalganglien seine Bewegungsförderung bewirken: Am D1-Rezeptor kann das Dopamin den Motorik-fördernden Anteil am Striatum aktivierend stimulieren und den Motorik-hemmenden Teil des Striatums hemmen. Der D2-Rezeptor, ein Bestandteil des indirekten Weges, bewirkt bei seiner Aktivierung eine Hemmung des Globus pallidus externus, welcher den Nucleus subthalamicus hemmt.

Intrazerebral stehen verschiedene Neurotransmitter in engen Beziehungen zueinander und in einem stabilen Gleichgewicht. Eines davon ist das Äquilibrium zwischen dem Neurotransmitter Acetylcholin und Dopamin. Fehlt bei iPS-Patient:innen Dopamin, verschiebt sich das Gleichgewicht in Richtung Acetylcholin, welches vor allem für den Tremor und Rigor verantwortlich gemacht wird, wohingegen der Dopaminmangel sich klinisch als Bradykinese zeigt [15]. Die Ursache dieser Fehlsteuerung und Pathogenese ist bis heute unklar. Zum jetzigen Zeitpunkt [2022] wird ein polygenetischer Prozess postuliert, was durch die Identifizierung funktionsuntüchtiger und fehlregulierter Genexpressionen bestätigt wird. Somit lässt sich auch zeigen, dass die genetische Prädisposition und Vererbung für solche Genotypen einen mitunter ursächlichen Stellenwert einnimmt [16]. Nichtsdestotrotz lässt sich sagen, dass es möglich ist einige Risikofaktoren festzuhalten, welche einen Teil des multifaktoriellen Prozesses bilden. Defekte spielen auf molekulargenetischer Ebene bei der Entstehung des idiopathischen Parkinson-Syndroms eine Rolle, was schon 1997 von Polymeropoulos et al. beschrieben wurde [17]. Spezifisch betraf es in dem Zusammenhang den Genbereich in der Position 209 zwischen Guanin und Adenin (G209A), wo es zu einem Ersatz der Base Guanin mit Adenin kommt und es dadurch zu einer Veränderung der Expression des SNCA Gens und als Konsequenz zu einer umgeänderten Proteinstruktur des alpha Synucleins führt. Zum jetzigen Zeitpunkt (Stand 2022) sind 18 Chromosomenbereiche bekannt, die eine Rolle in der Entstehung des Parkinson-Syndroms spielen [18].

Umweltfaktoren mit einem möglichen Einfluss auf die Induktion des Parkinson Syndrom waren und sind weiterhin Gegenstand intensiver Forschung. In der Diskussion stehen Stimulantien wie Koffein [19], chemische Wirkstoffe wie 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (kurz-MPTP) [20] und weitere wie Pestizide (Paraquat), Schwermetalle wie Quecksilber, Blei und Mangan, Industriechemikalien wie Kohlenstoffmonoxid, Wasserstoff, Schwefel und weitere. Folglich wäre es zukünftig von Bedeutung Menschen mit Expositionen gegenüber spezifischen

Stoffen zu untersuchen, um potenzielle Kausalitäten ableiten zu können.

Zusammenfassend ist die Pathogenese des Morbus Parkinson komplex und in seiner Gesamtheit noch nicht ausreichend verstanden. Der Untergang der dopaminergen Neuronen in der Substantia Nigra des Mesencephalon, sowie an vereinzelt an anderen Lokalisationen des ZNS stellt die Grundlage für das Syndrom, sowie die Kausalität zu den klinisch manifesten Symptomen dar. Über die Jahre sind verschiedene Hypothesen aufgestellt worden, die zur Pathogenese beitragen. Diese wurden durch Untersuchungen bekräftigt, was letztlich zum Schluss führt, dass es mit einer hohen Wahrscheinlichkeit ein Cluster von Faktoren wie genetische Ursachen, Noxen, autoimmune Ursachen, statt eine singuläre Ursache, ist, welches zur Manifestation der Erkrankung führt.



[Abbildung 1]: Übersicht über die Parkinson-Syndrome, unterteilt nach der Ätiologie.

1.2.4 Physiologie der Basalganglien-Kortex-Schleife

Die Motorik des Menschen ist ein hochkomplexer und im physiologischen Zustand sehr fein abgestimmter Prozess. Dabei kongruieren die pyramidale und extrapyramidale Motorik ganz genau und stehen in Abhängigkeit zueinander.

Dafür ist es wichtig, dass die kortikalen Areale des Gehirns in enger Zusammenarbeit mit in der Tiefe des Gehirnes liegenden Kernstrukturen stehen. Komponenten aus diesen Kernkomplexen bilden zusammen eine Schleife, was hauptsächlich über Aktivierung und Inhibition von zerebralen Strukturen mittels Neurotransmitter abläuft.

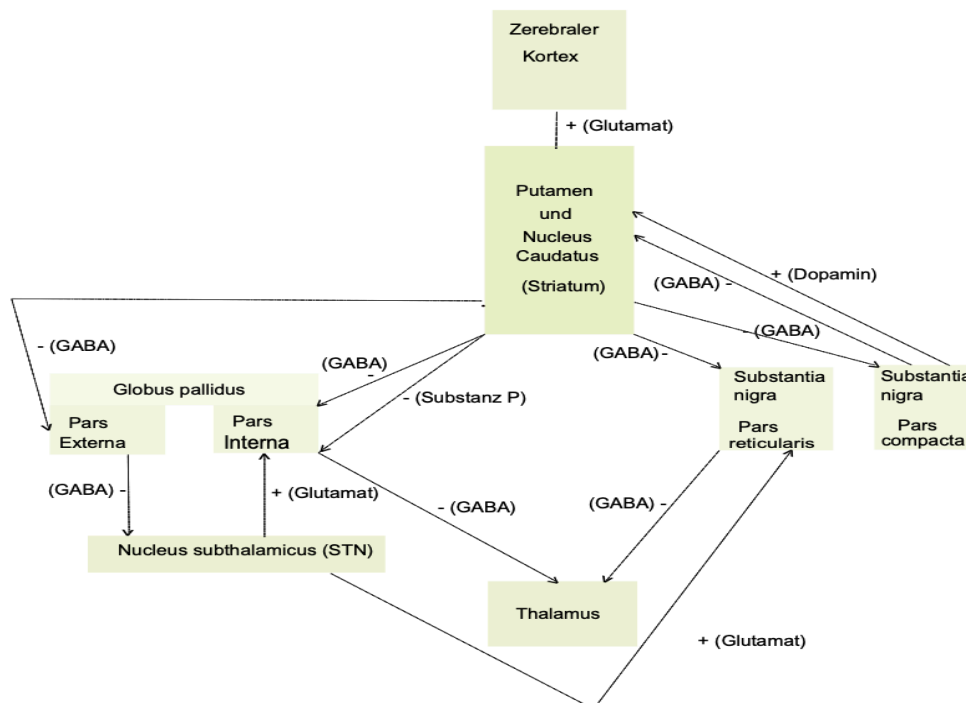
Zu erwähnen sind einige wichtige neuronale Gruppen wie das Striatum bestehend aus dem Nucleus Caudatus und dem Putamen. Dieser hat zwei Verschaltungswege, wobei der eine das mediale Pallidumsegment über den D1- Dopaminrezeptor inhibiert und fördernd für die Motorik ist und der andere das laterale Pallidumsegment, was Motorik hemmend ist, über D2- Dopaminrezeptoren hemmt. Jenes Pallidumsegment hat ein mediales, wenn aktiv, über den

Neurotransmitter GABA dem Thalamus gegenüber hemmendes Segment und ein laterales, falls aktiv, den Nucleus subthalamicus hemmendes und somit Motorik förderndes Segment. Die im Mesencephalon befindliche Substantia nigra wird unterteilt in eine Dopamin-produzierende Pars compacta, die am Striatum einen aktivierenden Einfluss auf die Motorik hat und eine funktionell gegenläufige Pars reticularis, welche den Thalamus hemmt.

Der Nucleus subthalamicus, Hauptimplantations- und Stimulationsgebiet der THS-Elektroden dieser Arbeit, hemmt über den Transmitter Glutamat die Motorik, in dem er das mediale Pallidumsegment und die Pars reticularis der Substantia nigra stimuliert.

Letztlich sind noch die ventralen Thalamuskern zu erwähnen, welche auch einen Teil der Basalganglienschleife sind und die motorische Kortexareale erregen.

Die Basalganglien- Kortex-Schleife ist ein in sich kohärentes System, was im physiologischen Fall eine Abstimmung der Bewegung gewährleistet. Zwecks der Feinabstimmung und des weiteren Prozesses der Motorik gehören noch weitere Strukturen wie das Kleinhirn oder die Kleinhirn-Kortex-Schleife dazu. Es ist wichtig für diese Arbeit das Zusammenspiel der Basalganglien und des Kortex hervorzuheben, da hauptsächlich an diesen Strukturen interveniert wird. Darüber hinaus spielen weitere Strukturen in diesen Kerngebieten, wie z. B die Capsula Interna, eine wichtige Rolle. Die Capsula interna besitzt eine große Relevanz für die Nebenwirkungen und Limitationen der tiefen Hirnstimulation.



[Abbildung 2]: Basalganglienschleife des zentralen Nervensystems.

1.2.5 Nucleus subthalamicus

Der Nucleus subthalamicus (STN) hat sich im Laufe der Zeit als ein wichtiger Knotenpunkt und Modulator der neuronalen Schaltkreise herausgestellt.

Dementsprechend hat er sich als Zielpunkt der THS etabliert. Histologisch besteht der STN zu einem überwiegenden Anteil aus glutamatergen Neuronen, welche unterschiedliche Efferenzen projizieren. Die pathophysiologischen Prozesse die den STN einschließen, präsentieren sich klinisch als Bewegungsstörungen, die auf eine direkte Läsion des Kerngebietes deuten oder durch das Fehlen von Transmittern wie dem Dopamin entstehen können. Die Symptomatik wird dominiert von choreiformen Bewegungsstörungen, sowie von kontralateralem Ballismus. Weiterhin ließen sich pathologische oszillatorische Aktivitäten nachweisen, die als Treiber des parkinsonoiden Tremors angesehen werden.

Neben kortiko-subthalamischen Bahnen liegen auch afferente Bahnen aus dem Thalamus, dem Globus Pallidus (hauptsächlich Pars externa) und dem Hirnstamm vor. Die multiplen Efferenzen setzen sich zum größten Teil aus subthalamo-pallidalen, subthalamo-nigralen und subthalamo-striatalen Projektionen zusammen [21]. Die der Rolle des STN lässt sich zusammenfassen, als ein bewegungsimpulshemmendes Kompartiment mit Erregungen an den motorikhemmenden Abschnitt des Globus Pallidum (Pars interna) und hemmenden Faserverbindungen zum Thalamus, welcher exzitatorische Verbindungen zum Kortex besitzt.

Der Effekt der spezifischen Stimulation des STN hängt von der jeweiligen Frequenz ab. So können niederfrequente und hochfrequente Stimulation unterschiedliche elektrophysiologische Effekte besitzen [22]. In der vorliegenden Arbeit wurde der STN mit 130 Hz stimuliert, was mit einer hochfrequenten Stimulation gleichzusetzen ist. Dies bietet einen positiven Effekt auf Parkinson-Symptome wie den Tremor und Rigor, jedoch ist der therapeutische Effekt auf Akinesien, Gangstörungen und auf posturale Symptome nicht ausgeprägt [21].

Die genaue Rolle der Stimulation des STN war, unter der langen Zeit vorherrschenden Hypothese, eine funktionelle Läsion im Sinne einer Inhibition des STN durch die elektrische Stimulation [23]. Neuere Daten jedoch konnten nachweisen, dass die Stimulation eher eine Exzitation der lokalen neuronalen Cluster bewirkt [24]. Somit ist der Wirkmechanismus bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht eindeutig bekannt und in seiner Komplexität erfasst.

1.2.6 Pathophysiologie des iPS und der Basalganglienschleife

Die Pathophysiologie des idiopathischen Parkinson Syndroms ist recht komplex und nicht

komplett verstanden was unter anderem durch den oben erwähnten Zustand der Multikausalität zustande kommt.

Einen zentralen Aspekt des Verständnisses der Pathophysiologie des Morbus Parkinson stellen pathologische Aspekte in der Basalganglienschleife und den Neurotransmitter Systemen dar. Fundamental in der Pathophysiologie des Parkinson-Syndroms ist der Dopaminmangel in den tiefen Kerngebieten des zentralen Nervensystems, den Basalganglien. Aus diesem resultierend liegt eine Überaktivität des STN vor, welche nicht mehr durch das Striatum inhibiert werden kann. Das Striatum an sich wird durch Dopamin, ausgehend von der Substantia Nigra, aktiviert, was den STN im weiteren Verlauf der Schleife hemmt. Ohne die Inhibition des Striatums an den STN liegt eine durchgehende Exzitation der Neuronen im STN vor, welche sich klinisch in einer Bewegungshemmung für Patient:innen manifestiert, was die Bradykinesie als Kardinalsymptom erklärt.

Einen weiteren Einfluss für die Entstehung der Bradykinesie besitzt die erhöhte oszillatorische Aktivität in den Basalganglien, speziell im Nucleus Subthalamicus und dem Globus Pallidus Internus, in einem Bereich von 11-30 Hz [25]. Diese hypothetische formulierte Ursache gilt sowohl für die Bradykinesie, als auch für den Rigor, nicht jedoch für Tremor [26].

Die Pathophysiologie des Tremors beruht auf unterschiedlichen pathologischen Zuständen und Prozessen. Einer davon ist ein Zustand des Überschusses des Neurotransmitters Acetylcholin. Dieser Transmitter liegt überwiegend in der Basalganglienschleife überschüssig vor, wodurch seine exzitatorische zentralnervöse Eigenschaft hervortritt und es zu der Tremor-Symptomatik mit einer motorischen Überaktivierung kommt. Bekräftigen lässt sich dies dadurch, dass multiple ZNS Interventionen, die als Konsequenz einen erhöhten Acetylcholingehalt innehaben, zu einer Verstärkung der parkinsonoiden Symptomatik führen.

Zu diesem Zusammenschluss der Pathophysiologie ist auch der Rigor zu ergänzen, der als Folge des Ungleichgewichts der chemischen Botenstoffe zu verstehen ist [26].

Zusätzliche vegetative Symptome sind ebenfalls das Resultat der erhöhten Konzentration an Acetylcholin.

Der Tremor wird, wie die Bradykinesie und der Rigor, begünstigt durch periodische oszillatorische Aktivität von Neuronen und Neuronen-Clustern im STN [27].

Diese autonome Stimulation der Neuronen wurde intraoperativ gemessen und lässt sich, je nach Qualität (irregulär für Bradykinesie und Rigor, periodisch für Tremor), den jeweiligen Kardinalsymptomen des Morbus Parkinson als pathophysiologisches Korrelat zuordnen. Auch wenn diese Phänomene bei den differentiellen Subtypen der Erkrankung zu finden sind, ist hervorzuheben, dass elektrische Potenzialschwankungen innerhalb spezifischer Zellgruppen stärker bei Tremor-Patient:innen zu registrieren sind, als bei akinetisch-rigiden Patient:innen

[28].

Somit lässt sich zusammenfassend sagen, dass die Pathophysiologie sehr heterogen ist, so auch die klinische Manifestation. Verschiedene pathologische Vorgänge im zentralen Nervensystem, sowie verschiedene Gesichtspunkte sind zu berücksichtigen um eine Annäherung zur Kausalitätsfindung zu erlangen. Bekannt sind verschiedene Komponenten wie der elektrophysiologische Zustand im Gehirn oder der Status der Neurotransmitter Dopamin, Acetylcholin und Glutamat.

1.2.7 Symptomkomplex des iPS

Individuelle Unterschiede in den pathologischen Clustern der Symptome lassen sich teilweise repräsentativ anhand des klinischen Auftretens offenbaren.

Parkinson-Patient:innen lassen sich in drei Subgruppen unterteilen: den bradykinetisch-rigiden, den tremor-dominanten und dem Patientenkollektiv bei denen die Akinesie, der Rigor und der Tremor eine fast gleiche Ausprägung aufweisen, dem Äquivalenztyp. Die Unterteilung ist für die weitere Behandlung und den weiteren Verlauf des Krankheitsprogresses von Bedeutung, da sich Unterschiede in den Progressionsgeschwindigkeiten nachweisen ließen, darunter eine langsamere Progression bei Tremor-dominanten Patient:innen [29]. Die Ausprägung des iPS wird nach Hoehn und Yahr in fünf Stadien unterteilt.

Hoehn- und Yahr- Skala

Stadium	Klinik
I	Symptomatik ist streng einseitig; keine oder allenfalls geringe funktionelle Beeinträchtigung
II	Symptomatik beidseitig; keine Haltungsinstabilität wie Gleichgewichtsstörungen
III	Symptomatik beidseitig; leichte bis mäßige Behinderung mit leichter Haltungsinstabilität, Probleme beim Umdrehen, gestörte Stellreflexe ; selbständig (körperlich) und Selbstversorgung; Arbeitsfähigkeit z.T noch erhalten
IV	Starke Behinderung; Patient kann aber noch ohne Hilfe gehen und stehen, jedoch schwere beeinträchtigende Symptomatik
V	Patient ist gebunden an Rollstuhl und bettlägerig

[Tabelle 1]

Für das weitere Verständnis ist es wichtig zwischen motorischen und nicht-motorischen Symptomen zu differenzieren. Eines der motorischen Kardinalsymptome, der Rigor, beschreibt einen Muskelzustand in der eine gleichzeitige Erregung und Kontraktion einer Muskeleinheit als Agonist und der jeweilige Gegenspieler dieser Muskeleinheit als Antagonist erfolgt. Resultierend aus dieser Kombination aus agonistischen und antagonistischen Kontraktionen liegt eine Steifheit im jeweiligen Kompartiment vor.

Die Untersucher:innen können dies erkennen, wenn passiv die Gelenkabschnitte, wie das Handgelenk, bewegt werden. Auch eine über zwei Gelenke gehende Bewegung kann untersucht werden, wobei der steife Zustand nicht wie bei einer Spastik nachlässt [30]. Falls bei Patient:innen während der ersten Untersuchung und bei der ersten Bewegung der Rigor nicht sicher zu identifizieren ist, können sie aufgefordert werden ein Froment-Manöver zu absolvieren, das Zeichnen einer imaginären 8 in der Luft mit der gegenseitigen Extremität oder das Auf- und Zuschließen der gegenseitigen Hand. Dieses Manöver hilft den Rigor, welcher nicht stark ausgeprägt ist, für die Untersuchung klinisch deutlicher zu machen. Durch die willkürliche Bewegung der kontralateralen Extremität wird die Steifheit verstärkt.

Das charakteristische Gangbild wird unter anderem durch die posturale Instabilität dominiert, welche eine Störung der gleichgewichtshaltenden Reflexe darstellt. Das regelhafte Adjustieren der Körperhaltung ist wichtig, damit es durch äußere Einflüsse nicht zum Sturz kommt und die im Alter einhergehenden orthopädischen Komorbiditäten vermieden werden. Der Ausfall dieser Fähigkeit und die damit einhergehende Instabilität erfolgt im weiter fortgeschrittenen Stadium der Parkinson-Erkrankung und führt nicht nur zu vermehrten Stürzen, sondern auch zu einer motorischen Behinderung durch eine erhöhte Angst vor dem Fallen seitens der Patient:innen, wodurch besonders schnellere Bewegungen und schnelle Änderungen der Gangrichtung nicht möglich sind.

Weiterhin fällt phänotypisch bei Parkinson-Patient:innen eine Verlangsamung der motorischen Aktivität und eine generelle Bewegungsarmut auf. Auffallend ist dies an mehreren Bereichen, z.B. der mimischen Muskulatur. Patient:innen wirken starr und scheinen ohne einen emotionalen Ausdruck zu sein [10]. Im Bereich der Gesichtsmuskulatur liegt öfter auch ein verminderter Lidschlag vor.

Mit Fortschreiten der Erkrankung ist der Verlust der Aktivität der spontanen Gesichtsmuskulatur festzustellen, was für die Beteiligten einen Einschnitt in der interpersonell gesellschaftlichen Kommunikation und deren Qualität darstellt. Als Konsequenz ist nicht nur die nonverbale Motorik der Gesichtsmuskulatur eingeschränkt, sondern auch die verbale. Parkinson-Patient:innen sprechen leiser und monoton, was im Verlauf in eine Dysarthrie übergeht, wobei die Sprache verwaschen und unverständlich ist [15]. Die Patient:innen erleben die Symptome auch beim Verfassen von Texten, wo die Handschrift im Verlauf des Schreibens immer kleiner wird, was als Mikrographie bezeichnet wird. Das Schreiben ist aufgrund des Tremors, den viele Patient:innen in den oberen Extremitäten aufweisen, ebenfalls eindeutig

erschwert, sodass alles in allem eine Schreibstörung zum Symptomkomplex hinzukommt.

Der klassische Tremor, von James Parkinson im 19. Jahrhundert beschrieben, ist ein Kardinalsymptom, welches in seiner ganzen Ausprägung einen der größten Einschnitte in die Lebensqualität vieler Patient:innen darstellt. In den allermeisten Fällen liegt der Tremor in den oberen Extremitäten vor und beginnt als Ruhetremor in einer mittleren Frequenz um die 5 Hz [31]. Aber auch in anderen Körperpartien kann der Tremor manifest werden, wie den Lippen, an der Halsmuskulatur oder an den Beinen. Typisch für den parkinsonoiden Tremor ist der Beginn auf einer Seite und in der weiteren Progression der Erkrankung der Übergang auf die kontralaterale Seite. Seitens der Movement Disorder Society wurde 1998 eine Kategorisierung, des Tremors, spezifisch für den Morbus Parkinson, vorgenommen, der diesen in 3 Kategorien eingeteilt hat [32]. Die erste Kategorie umfasst den Ruhe- und Bewegungstremor in gleicher Frequenz, die zweite Kategorie den Ruhe- und Intentionstremor in unterschiedlicher Frequenz und die dritte Kategorie einen reinen Bewegungstremor. Unabhängig von den Frequenzunterschieden wurde festgestellt, dass der Großteil der Parkinson-Patient:innen in der klinischen Praxis eine Mischung aus Ruhe- und Bewegungstremors aufweisen [33].

Die Bradykinese, als den kompletten Körper umfassendes Symptom, hat Einfluss auf das Gangbild der Patient:innen. Die Gangschwierigkeiten bei Parkinson-Patient:innen, werden dominiert vom Rigor und der posturalen Instabilität und sind sehr typisch. Sie haben zu Beginn des Gehens Initiationsschwierigkeiten, das heißt sie brauchen eine etwas längere Zeit zum Start des Ganges und beginnen, wenn sie anfangen zu gehen, oft mit kleinen Trippelschritten bevor sie die eigentliche Geschwindigkeit, Schrittlänge und den Rhythmus erlangen, was als Festination beschrieben wird. Wenn sie in den Prozess des Ganges kommen, ist eine charakteristische Körperhaltung zu erkennen: die Arme sind am Oberkörper flektiert, der Rumpf ist nach vorne gebeugt, die Beine werden nicht komplett gestreckt, sind in einem leicht gebeugten Zustand und insgesamt ist das Gangbild sehr kleinschrittig. Für Betroffene ist es zudem auch schwierig schnelle Bewegungsänderungen zu machen, sodass eine Richtungsänderung zum Beispiel eine längere Zeit in Anspruch nimmt, als im physiologischen Zustand. Die Bradykinese und der Rigor sind Phänomene, welche die komplette Peripherie betreffen, sodass auch beim Gang festgestellt werden kann, dass das Mitschwingen der Arme gering ausfällt oder ganz fehlt. Ein weiterer Aspekt ist das schlurfende Gehen, mit verminderten Abrollbewegungen und Anheben der Füße. Dies stellt eine große Problematik dar, da in

Kombination mit dem nach vorne gebeugtem Rumpf und den kleinen Schritten eine erhöhte Sturzgefahr vorliegt. Diese Propulsion bzw. die Lateropulsion kann zu sekundären Krankheitsbildern und muskuloskelettalen Komplikationen führen. Es wird auch dadurch begünstigt, dass Patient:innen Schwierigkeiten bei kleineren Hindernissen während des Gehens haben, wie Unebenheiten auf dem Fußboden und Türrahmen (Engpassschwierigkeiten) und während der ganzen Aktivität und Bewegungen eine verstärkte Unsicherheit in Räumen und einen reduzierten Bewegungsradius aufweisen. Von diesen motorischen Symptomen beim idiopathischen Parkinson Syndrom sind die nicht-motorischen Symptome zu differenzieren, die vielfältiger sind, jedoch in der Klinik einen hohen Stellenwert besitzen und die Parkinson Patient:innen ebenfalls in ihrer Lebensqualität tangieren. Oft sind die nicht-motorischen Symptome des iPS früher klinisch apparent, als die motorischen Symptome [34]. Neuropathologische Hypothesen basieren auf der Annahme, dass pathophysiologische Prozesse beim iPS zunächst in Arealen außerhalb der Substantia nigra beginnen [35]. Diese schließen das olfaktorische System, die Hirnstamm-Region und peripher autonome Nervengebiete mit ein. Vor der motorischen Manifestation der Erkrankung ist es möglich bei Patient:innen Veränderungen der Funktionen zu verzeichnen, die mit diesen Regionen in Zusammenhang stehen. Hierzu zählt die Hyposmie [36], REM-Schlafstörungen [37] oder Obstipation [38]. Weiterhin sind psychische Symptome als nicht-motorische Symptome des iPS charakteristisch, wie Anhedonie, Depression, Angstzustände, Antriebsverlust und Stimmungsschwankungen [38,15].

1.2.8 Diagnostik des iPS

Die Diagnostik des idiopathischen Parkinson Syndroms setzt eine besondere Expertise der Untersucher:innen voraus. Voraussetzung hierfür ist eine lange Erfahrung in der Diagnostik und der Therapie von Bewegungsstörungen.

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist eine Diagnose die auf dem klinischen Symptomkomplex und der Anamnese der Patient:innen gestellt wird. Weitere diagnostische Maßnahmen stellen wichtige Instrumente für differenzialdiagnostische Untersuchungen dar. Primär werden anamnestisch eruierbare Daten und die klinische Diagnostik zusammengetragen. Es ist hervorzuheben, dass die Bradykinese zusammen mit mindestens einem weiteren der Kardinalsymptome muskulärer Rigor oder Tremor im Bereich 4-6 Hz vorliegen muss. Ist dies der Fall, macht es die Diagnose sehr wahrscheinlich.

Die Untersuchung der Patient:innen mit dem Verdacht auf iPS besteht somit zum großen Teil aus der Prüfung der Kardinalsymptome und wie sehr stark diese manifest sind. Jedoch ist nur post mortem, über eine Bestätigung der Pathohistologie durch einen Neuropathologen, eine abschließende Bestätigung der Diagnose möglich.

Spezifische Aspekte schließen die Diagnose aus, und stoßen weitere differentialdiagnostische Überlegungen bezüglich anderer Diagnosen an. Beispielhaft ist hier ein ischämischer Insult, Infektionen im Bereich des Großhirns und wiederholte kraniale Traumata zu nennen [39].

Um auszuschließen, dass die vorliegende Symptomatik das Resultat anderer Pathologien oder atypischer Parkinson-Syndrome ist, wird standardmäßig eine Bildgebung empfohlen.

Bildgebende Verfahren können entweder über eine cCT oder eine cMRT erfolgen, wobei diese durch speziellere Verfahren weiter differenziert werden können. Zu diesen, nicht in der klinischen Routine eingesetzten, spezielleren Untersuchungen gehört das MRT mit diffusionsgewichteten Sequenzen [40], die Dopamin-D2-Rezeptor-Szintigrafie (IBZM-SPECT) [41] oder die Dopamin-Transporter-Szintigrafie (DaTSCAN™) [42].

Eine weitere Möglichkeit um zwischen dem iPS und atypischen Parkinson-Formen zu unterscheiden ist der Levodopa und Apomorphin-Test. Durch die Gabe von Levodopa oder von Apomorphin wird kurzfristig die Klinik bezüglich einer Verbesserung beurteilt. Der UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) III wird hierbei 1 Stunde vor der Gabe von Levodopa und 1 Stunde nach der Gabe von Levodopa bzw. 15-20 Minuten nach Apomorphin-Injektion als Messparameter angewendet. Wenn eine Verbesserung der motorischen Symptomatik von >30% in der Auswertung vorliegt, liegt ein erfolgreiches Ansprechen vor, was die Diagnose iPS stützt. Liegt der Wert <30% liegt ein fehlendes Ansprechen vor [43]. Dieser Test gilt nicht als routinemäßige diagnostische Methode in der klinischen Praxis und wird als solches auch nicht empfohlen.

Ähnlich verhält es sich mit einer Liquoruntersuchung, welches ebenfalls keinen gängigen Stellenwert in der klinischen Routine findet. Diverse Biomarker und die Änderung ihrer Spiegel können, bei Anwendung dieser in der Praxis, mögliche Aussagen für Prognosen bilden [44]. Es gibt immer mehr Studien welche diverse Biomarker dem iPS als mögliche weitere diagnostische Instrumente zuweisen [45]. Jedoch haben diese bis zum jetzigen Zeitpunkt keine Etablierung gefunden. Die Liquoruntersuchung ist nichtsdestotrotz eine Methode für die Untersuchung bestimmter Metaboliten im Rahmen differentialdiagnostischer Abklärungen.

Zuletzt ist die genetische Diagnostik zu erwähnen. Patient:innen können sich bei gehäuften familiärem Auftreten oder dem isolierten frühen Auftreten der Erkrankung auf Wunsch genetisch beraten lassen. Bei der genetischen Untersuchung wird vor allem das Gen LRRK2 analysiert, welches hauptsächlich im Rahmen der erblichen Form in den Vordergrund rückt [46]. Hierbei können bezüglich der Penetranz und weiteren Parameter der Vererbung erst durch eine fachärztliche genetische Beratung Einschätzungen getroffen werden, jedoch nur auf Wunsch der Angehörigen und der Indexpatient:innen [47].

Somit ist festzuhalten, dass den Hauptteil der Diagnostik des iPS die Anamnese der Patient:innen darstellt. Standardmäßig erfolgt zusätzlich eine Bildgebung mittels cCT oder cMRT. Ergänzend lassen sich für differenzialdiagnostische Abklärungen weitere Verfahren einsetzen wie der Levodopa/Apomorphin-Test, die Liquoruntersuchung oder auch auf Wunsch eine genetische Diagnostik.

Weiterhin wird für die Beurteilung der Parkinson-spezifischen Symptome der standardisierte Unified Parkinson's Disease Rating Scale [48] genutzt. Der UPDRS ist ein speziell für Parkinson-Patient:innen entwickelter Bewertungs-Bogen, welcher zur Bewertung der klinischen Präsentation dient. Die erste Version wurde in den 1980er Jahren entwickelt und wurde, nachdem verschiedene Mängel und Diskrepanzen detektiert worden sind, von der Movement Disorder Society im Jahr 2001 überarbeitet und MDS-UPDRS benannt [158].

Seit der Einführung dieses Untersuchungs- und Bewertungsprotokoll gilt es als Standard der klinischen Untersuchung von Patient:innen mit Parkinson Syndrom. Es umfasst im Grundsatz vier Bereiche die genau betrachtet werden: (I) Untersuchung der nicht motorischen Bereiche des täglichen Lebens, (II) motorische Aspekte des täglichen Lebens, (III) ein von Untersucher:innen ausgeführter Bereich mit Instruktionen für motorische Aufgaben, die seitens der Patient:innen ausgeführt werden und anhand definierter Kriterien bewertet werden (Bild 1) und (IV) Bewertung motorischer Komplikationen.

1.3 Therapie

Die Behandlung von Patient:innen mit einem idiopathischen Parkinson Syndrom ist recht komplex und umfassend. Das ganze Therapiekonstrukt fußt auf einem interdisziplinären Ansatz der über einen langen Zeitraum mit differentiellen Adjustierungen von dem Zeitpunkt der Diagnose der Patient:innen an fortlaufend erfolgt.

Therapieziele für das iPS können wie folgt formuliert werden [47]:

- Behandlung von motorischen und vegetativen Symptomen
- Behandlung von nicht-motorischen Symptomen wie psychiatrische und kognitive
- Erhaltung der sozialen Kompetenzen und der autonomen Lebensführung
- Erhalt/Steigerung der Lebensqualität
- Erhalt der Berufsfähigkeit wie bei erwerbstätigen Patient:innen
- Vermeidung der Pflegebedürftigkeit
- Vermeidung von sekundären Begleiterkrankungen wie orthopädische und internistische
- Verhinderung von motorischen und nicht-motorischen Komplikationen
- Vermeidung von dopaminergen Nebenwirkungen

Diese Therapieziele sind individuell festzulegen. Die Patient:innen mit ihren spezifischen physischen und psychischen Voraussetzungen spielen in Kombination mit der sozialen

Umgebung und dem Kontext des jeweiligen Lebensabschnittes eine maßgebende Rolle. Die Therapie des iPS besteht aus multiplen Säulen die, einzeln betrachtet, unterschiedliche Zielpunkte haben, jedoch untereinander sich jeweils gegenseitig beeinflussen. Ein Grundbaustein der Therapie stellt die medikamentöse Therapie dar. Neben dem pharmazeutischen Ansatz gibt es jedoch auch eine Reihe anderer konservativer Therapiestrategien um die Lebensqualität der Patient:innen positiv zu beeinflussen. Weiterhin ist es möglich invasivere Methoden anzuwenden. Hier ist vor allem die Tiefe Hirnstimulation zu benennen, die in der heutigen modernen Medizin eine immer größer werdende Relevanz besitzt und ein großes Spektrum an ergänzenden Möglichkeiten bietet.

1.3.1 Medikamentöse Therapie

Kausal lässt sich das iPS nicht heilen, sodass das Ziel in der medikamentösen Therapie eine Wiederherstellung des physiologischen Gleichgewichts der Neurotransmitter Dopamin, Glutamat und Acetylcholin ist.

Zunächst besteht der Anspruch den Konzentrationsspiegel des Dopamins auf einem möglichst suffizienten Niveau zu halten. Dies wird über das Prodrug Levodopa also der Vorstufe des Dopamins erreicht. Kombiniert wird das Levodopa standardmäßig mit einem Decarboxylasehemmer (Benserazid oder Carbidopa).

Um den Konzentrationsspiegel zu erhöhen ist es auch möglich den Abbauprozess des Dopamins zu hemmen. Für diesen Zweck können MAO-B-Hemmer wie Selegilin, Rasagilin oder COMT-Inhibitoren wie Entacapon, Tolcapon eingesetzt werden. In Ergänzung ist es möglich die Behandlung mit Dopaminagonisten auszuführen

Um dem Überschuss an Acetylcholin entgegenzuwirken gibt es die Möglichkeit Anticholinergika wie Biperiden oder Metixen einzusetzen.

Bei Patient:innen, wo der Überschuss an Glutamat als therapeutischer Zielpunkt behandelt wird, werden Antagonisten wie Amantadin eingesetzt.

Das gleichzeitige Einnehmen dieser Medikamente und die diversen Kombinationsmöglichkeiten obliegt dem jeweiligen Behandelnden im Konsens mit den Patient:innen. Eine festgeschriebene Therapie liegt nicht vor, sodass sich die verschiedenen Optionen an den individuellen Parametern wie Verträglichkeit, mögliche Fluktuationen und klinischer Präsentation orientieren.

1.3.1 Nicht-medikamentöse Therapie

Eine weitere wichtige Säule der Behandlung der Patient:innen mit iPS stellen konservative Behandlungsmaßnahmen nicht-medikamentöser Art dar.

Dazu zählen unter anderem diätetische Maßnahmen mit einem positiven Einfluss auf nicht-motorische Symptome. Patient:innen mit iPS leiden neben den motorischen Symptomen auch

an Symptomen, welche durch ein erweitertes Therapiesystem ebenfalls erfasst werden müssen, um die Lebensqualität aufrecht zu erhalten. Studien haben nachgewiesen, dass durch das Einhalten einer mikronährstoffreichen Ernährung und der Ergänzung dieser Mikronährstoffe durch Ergänzungsmittel sich diverse Symptome wie Schlafstörungen, Depressionen oder kognitive Dysfunktionen positiv beeinflussen lassen [49].

Schwierigkeiten bei der motorischen Aussprache können mit logopädischen Verfahren gezielt therapiert werden [50]. Patient:innen mit psychischen Belastungsfolgen lassen sich sowohl medikamentös mit Antidepressiva behandeln, als auch über eine psychologische Mitbetreuung. Es ist wichtig im Rahmen der Behandlung diese auch in einer für ihre Situation entsprechenden Bewegungstherapie zu integrieren. Studien haben den positiven Effekt dieser Methoden für Patient:innen bewiesen und haben gezeigt, dass die Autonomie der Patient:innen zu einem gewissen Grad mit Therapien aufrechterhalten werden kann [51,52,53]. Die Physiotherapie hilft Parkinson-Erkrankten beim Halten des Gleichgewichts, Verbesserung des Gangbildes, Verbesserung der Koordination und zur Sturzprävention [47]. Dieser Abschnitt der Bewegungstherapie schließt die Ergotherapie für die Erhaltung/Verbesserung der alltäglichen Bewegungsausführungen mit ein.

Alles in allem ist zu sagen, dass die nicht-medikamentöse Therapie von Parkinson-Patient:innen einen essentiellen Stellenwert im Rahmen des Parkinson-Behandlungskonzeptes einnimmt. Das Zusammenführen dieser interdisziplinären Behandlungen in das Gesamtkonzept führt, bei Einhaltung der Compliance und der engmaschigen Supervision der neurologischen Behandelnden, zu einer Verbesserung des klinischen Erscheinungsbildes der Betroffenen. Neben diesen konservativen Maßnahmen sind invasivere Maßnahmen möglich. Zu diesen gehört die operative Implantation eines Systems für die Tiefe Hirnstimulation (THS, engl. Deep brain stimulation-DBS).

1.4 Tiefe Hirnstimulation

1.4.1 Einführung-Tiefe Hirnstimulation

Die tiefe Hirnstimulation ist eine invasive Therapie neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen wie das idiopathische Parkinson-Syndrom, das Tourette-Syndrom, Depressionen oder Epilepsie. Die Anzahl der Indikationen ist steigend. Im Rahmen einer neurochirurgischen Operation werden stereotaktisch gesteuert Elektroden in spezifische Areale des Gehirns implantiert und diese mit einem Pulsgenerator, eingesetzt in der weiter peripher gelegenen Brust, über isolierte Kabel verbunden. Systematisch werden elektrische Impulse an den Elektroden in Richtung der angestrebten Bereiche gegeben. Mithilfe dieser Stromimpulse im hochfrequenten Bereich können verschiedene Symptome behandelt werden.

Es werden elektrische Ladungen durch zentral nervöse Gewebsvolumina über einzelne Kontaktflächen auf den Elektroden generiert, was verschiedene pathophysiologische Schaltkreise beeinflusst.

1.4.2 Geschichte der Tiefen Hirnstimulation

Interventionen mit elektrischen Ladungen am menschlichen Gehirn zur Beeinflussung neuronaler Schaltkreise hatten zu Beginn des letzten Jahrhunderts einen eher experimentellen Charakter. Zwar erzielten sie mit dem Beginn der modernen Medizin Erfolge, waren jedoch eher sporadisch in der klinischen Routine aufzufinden. Intensive Forschung wurde jedoch unabhängig von der menschlichen Spezies auch an Tieren angewandt, so auch durch Dr. Jose Delgado, welcher unter anderem für die Anwendung von elektrischen Stimulationen in den 1960er Jahren an Tieren wie Bullen berühmt wurde [54].

Zum Ende der 1980er begann der französische Neurochirurg Ali Louis Benabid mit der chronischen Stimulation definierter Zielpunkte in den tiefer gelegenen Bereichen des menschlichen Gehirns, genauer im Nucleus thalamicus ventralis intermedius (VIM) für die Parkinson Erkrankung [55]. Hier bewies er, dass die beidseitige Stimulation des Thalamus mit einem größeren Benefit als die Thalamotomie oder die beidseitige Thalamotomie einhergeht. 1989 erlangte die THS eine Zulassung seitens der FDA in den USA für die Behandlung chronischer Schmerzen und wurde mit einer hohen Frequenz angewendet [56]. Für die Therapie des Tremors veröffentlichten die Arbeitsgruppen um Benabid sowie um Blond und Sigfried Berichte und Ergebnisse von erfolgreichen Maßnahmen [57,58]. Innerhalb eines engen Zeitfensters sind somit seit 1987 viele neue Möglichkeiten des Nutzens des neuen Systems untersucht worden. Für die Parkinson Erkrankung erhielten Mediziner:innen einen neuen Angriffspunkt der Therapie. Im Jahr 1992 zeigte Laitinen, dass die Stimulation eines neuen Zielpunktes, und zwar des Globus Pallidus, eine effektivere Behandlung als die Pallidotomie darstellt [59]. Somit konnte bewiesen werden, dass der Transfer elektrischer Ladungen in das Hirngewebe effektiv und mit weniger Risiken verbunden ist, als die diversen ablativen chirurgischen Methoden, die seit dem Beginn der modernen Medizin immer weiter in den Hintergrund getreten sind.

Als Zielpunkt blieben nicht allein der Thalamus und Globus Pallidus, sondern es kam auch der Nucleus subthalamicus als mögliches Therapieziel hinzu [60]. Der STN stellte sich als ein Stimulationspunkt mit einer positiven Wirkung auf die für die Parkinson- spezifischen Symptome, wie Rigor, Bradykinese und Tremor, heraus.

Neue Hirnareale, so wie auch neue biophysische Prozesse mit differentiellen neuronalen Schaltkreisen werden bis zum heutigen Zeitpunkt neurowissenschaftlich untersucht. Es

zeigen sich immer neuere und komplexere Zusammenhänge der pathophysiologischen Schleifen.

1.4.3 Wirkweise der Tiefen Hirnstimulation

Da die Funktionsweise der motorischen Schleife mit all ihren Komponenten aus dem Basalganglien-Bereich nicht vollständig verstanden ist, wird es ebenso schwierig den Wirkmechanismus der elektrischen Stimulation in diesem exakt zu benennen.

Zunächst einmal ist es wichtig nachzuvollziehen, was der Transfer elektrischer Ladung im Gewebe an den Basalganglien für einen elektrophysiologischen Effekt auslöst. Lange Zeit bestand die Hypothese, dass durch die Stimulation die Zielpunkte aus der Kommunikation innerhalb der motorischen Schleife isoliert werden und nicht mehr teilnehmen. Diese Annahme wird heutzutage als zu sehr vereinfacht angesehen. Weiterhin spielen neben der Stimulationsrate auch weitere Parameter wie die Impulsbreite [61] und die Frequenz eine Rolle [62].

Nach der Implantation der Elektroden ist es im weiteren Verlauf zwar nachvollziehbar an welchem Ort die Stimulation erfolgt, jedoch muss hier zwischen den verschiedenen lokal vorliegenden Komponenten differenziert werden. Der größte Anteil der elektrischen Ladung erreicht die Axone der Nervenfasern [63]. Hierbei sind die verschiedenen Eigenschaften der Axonhistologie weiter für den letztlich resultierenden Effekt entscheidend. Hierzu zählen der Grad der Myelinisierung, der Durchmesser der Axone und die jeweilige Verlaufsrichtung. Weiterhin haben auch die Variablen der Afferenz und der Efferenz einen Einfluss. Es ist noch nicht geklärt ob es aufgrund einer Blockade der afferenten Informationsübertragung oder ob es bei einem Block der efferenten Signalweiterleitung zu der gewünschten Symptominderung kommt. Jedoch wurde gezeigt, dass bei der Stimulation beide Nervenfasern gleichzeitig erregt werden [61].

Aufgrund der Tatsache, dass die Verschaltungen ein großes Netzwerk darstellen, hat eine Stimulation an einem Knotenpunkt Einfluss auf die peripheren Punkte, wie die Inhibition spezifischer Aktivitäten in kortikalen Arealen [64,65].

Eine Unterteilung der Effekte in akut und chronisch ist möglich. Akute Effekte der Stimulationen, sind diejenigen die während dieser experimentellen Testungen direkt motorisch sichtbar werden. Zu diesen gehören u.a. der Tremor und die Bradykinese. Nach einer kurzen Latenz ist es für Patient:innen möglich bei einer effizienten Stimulation die Reduktion der Symptomatik zu beobachten. Dies gilt auch für die unerwünschten Wirkungen möglicher Überstimulationen. Chronische Effekte der THS beziehen sich auf axiale Symptome oder eine Dystonie, welche nach einer längeren Latenzzeit ersichtlich werden [66].

Die akuten Effekte sind durch direkte elektrische Stimulation nachvollziehbar, während die chronischen Effekte über synaptische Veränderungen, sowie über neuronale und biophysische

Anpassungsprozesse (Plastizität) erklärt werden können. Hinweise werden in der Literatur bezüglich einer möglichen Neurogenese parallel zu der Plastizität diskutiert [67]. Ergänzend kommt hinzu, dass histologisch betrachtet nicht nur die Zellkörper mit ihren Axonen vorliegen, sondern auch weitere Zellen wie Gliazellen im zerebralen Stroma sind. Gliazellen sind ebenfalls von der Stimulation betroffen, sodass diese möglicherweise mit ihren Transmittern einen Einfluss auf den Effekt und die Plastizität haben [68].

Zusammenfassend lässt sich formulieren, dass eine Erklärung für den Wirkmechanismus der THS zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorliegt. Im Bereich der Stimulation spielen eine wesentliche Anzahl von Faktoren bedingt durch die Physik, Biologie und Anatomie des Organismus eine Rolle. Hypothesen und Theorien werden seit Beginn der Tiefen Hirnstimulation gebildet, die jedoch nur partielle Erklärungen des gesamten Konzeptes liefern.

Nichtsdestotrotz bildet der jetzige Kenntnisstand ein hinreichendes Fundament für die Therapie und ihren jeweiligen Modalitäten.

1.4.4 Indikationen

Seit der Zulassung der Tiefen Hirnstimulation haben sich verschiedene Indikationen etabliert. Die THS wurde beginnend eingesetzt für verschiedene motorische Symptome wie Dystonie, Tremor und Sprachstörungen [69]. Gegen Ende der 1980er Jahre wurde die THS im Bereich des Thalamus eingesetzt, wodurch diese Therapie das erste Mal spezifisch für den Tremor eingesetzt wurde [57]. Es war möglich diesen explizit im Rahmen der Essentiellen Tremor-Behandlung und in das Behandlungskonzept des iPS zu integrieren.

Seitdem nimmt ein Großteil der Indikationen der Tiefe Hirnstimulation das iPS ein.

Je nach der vorliegenden Indikation ändert sich das Stimulationsziel. Während sich der VIM des Thalamus, das Globus palladium internum und der STN für die motorischen Symptome als effektives Ziel ausgewiesen haben, steht bei der Behandlung der Epilepsie eine Stimulation im anterioren Nucleus des Thalamus (ATN) im Vordergrund oder der vordere Abschnitt der Capsule interna bei Behandlungen von Zwangsstörungen (ALIC) [70].

Durch das fortschreitende Verständnis der THS-Therapie und ihrer Modalitäten, kristallisieren sich auch weitere Untersuchungen für potenzielle neue Indikationen heraus. Die moderne Bildgebung wird gestützt durch Programme die schließlich die Zielpunkte weiter definieren und eine Erklärung und eine Vorhersage für ein mögliches Benefit liefern können.

Stimulationsmöglichkeiten werden für das Tourette Syndrom [71,72], für Depressionen [73] und für die Alzheimer-Erkrankung [74] untersucht.

Zukünftige Ansätze sind aktuell Bestandteil intensiver Forschung. Es ist möglich zu sagen, dass die THS einen Einstieg in verschiedene Therapieschemata finden kann und

beispielsweise bei der Suchtbehandlung oder bei der Behandlung von chronischen Schmerzen Anwendung findet [75].

1.4.5 THS bei iPS-Aktuelle Empfehlungen und klinischer Standard

Das idiopathische Parkinson Syndrom stellt eine der numerisch häufigsten Indikationen der Tiefen Hirnstimulation dar.

Zum jetzigen Zeitpunkt (Stand 2022) wird eine bilaterale Stimulation bei Patienten mit iPS am STN empfohlen, wenn sie jünger als 60 Jahre sind und verschiedene Kriterien erfüllen wie:

- ein Ansprechen der Symptomatik auf Levodopa ($> 50\%$ Verbesserung in der pre-/post-Differenz im dritten Teil des UPDRS III), hierbei ist dies das herausragende Kriterium
- keine demenzielle Frühsymptomatik bzw. andere psychische Vorerkrankungen
- keine neurochirurgischen Kontraindikationen, da im Wesentlichen die Therapie auf einem operativen Eingriff basiert, welcher mit Risiken verbunden sind, die jedoch mit Benefit einer THS individuell abgewogen werden müssen

[47]

Unter dem Gesichtspunkt des zeitlichen Faktors, hat sich herausgestellt, dass Patient:innen in einem jüngeren Lebensalter einen insgesamt besseren Erfolg der Therapie haben [76].

Schlussfolgernd ist es für die klinisch Behandelnden somit von außerordentlichem Interesse den passenden Zeitpunkt des Therapiebeginns auszuwählen, sodass der Benefit signifikant die Risiken und den patientenspezifischen Aufwand überwiegt. Aufgrund der Tatsache, dass alles in allem eine Operation erfolgt liegt es nahe, dass multimorbide Patient:innen ein schlechteres Outcome vorweisen. Begründet wird dies durch die erhöhten perioperativen Risiken und Komplikationen die proportional mit dem Lebensalter steigen.

Weitere Metastudien belegen zum einen eine Besserung der motorischen Symptome anhand des UPDRS Teil III und eine Reduktion der Medikation [77]. Zum anderen werden auch Besserungen bei Alltagsaktivitäten, bemessen an dem UPDRS Teil II, beschrieben [77].

Neben den motorischen Symptomen wurde eine Besserung von nicht-motorischen Symptomen durch die THS nachgewiesen, was die Lebensqualität der Patient:innen nachhaltig bessert [78].

Im Vergleich der bestmöglichen medikamentösen Therapie mit einer THS, hat sich sowohl in der EARLY-STIM-Studie [79], als auch in weiteren Untersuchungen, ein größerer Benefit zum klinischen Outcome, vor allem bei Patient:innen mit Dyskinesien und Wirkfluktuationen, zugunsten der THS gezeigt [80]. Das klinische Outcome schloss sowohl die klinisch-motorische Präsentation der Patient:innen, als auch Parameter der Lebensqualität, erhoben über den Parkinson spezifischen Fragebogen PDQ-39 (Parkinsons Disease Questionnaire), mit ein. Weiterhin zeigte sich eine Reduktion der motorischen Nebenwirkungen, erhoben über den UPDRS Teil IV. Neben einer medikamentösen Therapie sollte schon in einem frühen Stadium

der Erkrankung die Indikation zur THS geprüft werden, da weitere motorische Komplikationen durch diese frühe invasive Intervention, weiter hinausgezögert werden können, was einen Lebensqualität-fördernden Effekt hat.

Alles in allem ist zu sagen, dass die THS als feste Interventionsmöglichkeit im Behandlungskonzept des iPS integriert ist. Durch neuere Erkenntnisse werden die Therapieschemata weiter modifiziert und dem individuellen klinischen Phänotypen von Parkinson Patient:innen angepasst. Die Wirkung der THS kann evidenzbasiert bestätigt werden, wobei der Zeitpunkt der Indikationsstellung Gegenstand aktueller Forschung ist und das Dogma der Behandlung im fortgeschrittenem Stadium immer weiter verlassen wird und sich der Trend in Richtung der Einbeziehung der THS in früheren Stadien für die Erhaltung realistischer Ziele der Lebensqualität bewegt.

1.4.6 Operation

Die Operation ist, wie auch das gesamte Therapiekonzept der THS, ein interdisziplinäres Vorgehen, wo die Neurochirurg:innen in enger Zusammenarbeit mit Neurolog:innen, Psycholog:innen und Sprachwissenschaftler:innen stehen. Zunächst ist es von herausragender Bedeutung für die jeweilige Indikation eine Definition der Implantations- und Stimulationslokalisation zu erstellen.

Die stereotaktische Operation lässt sich durch eine direkte oder indirekte Zielpunktbestimmung navigieren. Die indirekte Zielpunktbestimmung erfolgt über stereotaktischen Hirnatlanten mittels Bildgebung und mittels einer von Talairach eingeführten Koordinaten zwischen der vorderen und hinteren Kommissur (AC-PC Linie) [81,82].

Die direkte Bestimmung läuft über hochauflösende MRT-Bilder, die eine höchst sensitive Differenzierung zwischen der grauen und der weißen Substanz bieten können [82]. Um bestimmte Strukturen, vor allem die weiße Substanz, stärker hervorzuheben ist es möglich über eine Diffusionstraktographie (DTI) spezifische Faserverbindungen und Strukturen in der weißen Substanz visuell darzustellen [82]. Da die Stimulation in den Kerngebieten in direkter Nachbarschaft zu der weißen Substanz mit einer hohen Anzahl an Faserverbindungen steht, ist es wichtig diese zu definieren und im anatomischen Kontext einzuordnen um Wirkungen und Nebenwirkungen nachzuvollziehen.

Zielpunkte variieren mit der jeweiligen Indikation. Je nach Pathophysiologie kann der Nucleus ventralis intermedus (VIM) des Thalamus, der Nucleus Accumbens, die Capsula Interna, der STN oder der Globus Palladium Internum als Stimulationsziel gewählt werden. Es hat sich gezeigt, dass sich für das iPS der STN und der GPi als effektive Zielpunkte gestalten.

Ergänzend liegen, speziell für das iPS, mögliche Bereiche im VIM und im Pedunculopontinen Kern (PPN) vor [83].

Der STN wird präoperativ und operativ weiter segmentiert, da auch intranucleare Unterschiede in der Stimulationseffizienz bestehen. Das effektivste Areal stellt der dorsolaterale Bereich des STN mit erhöhten beta-oszillatorischen Aktivitäten dar [84].

Die Implantation der Elektroden ist ein neurochirurgisch komplexer Eingriff der mit verschiedenen Herausforderungen an die Operateur:innen einhergeht. Letztlich stellt neben den allgemeinchirurgischen Bedingungen die korrekte Trajektorienplanung und die Positionierung der Elektroden die größte Hürde für ein mittelfristig und sogar langfristig zufriedenstellendes Ergebnis mit dem größtmöglichem therapeutischem Benefit dar. Hierfür ist die Kooperation der Neurochirurgischen Klinik mit der Neurologischen Klinik, vor allem für die Nachbehandlung inklusive Kontrollen für die Nachbeobachtung, weiterführende Therapie der Patient:innen und im Rahmen des Qualitätsmanagements von großer Bedeutung.

Die eigentliche Operation setzt sich aus dem neuroanatomischen Mapping, der Implantation der Elektroden und dem Einsetzen der restlichen Komponenten des THS-Systems zusammen. Die operative Definition der korrekten Elektrodenlage wird über diverse elektrophysiologische Kontrollableitungen und intraoperative Bildgebungen sichergestellt. Über diese Übersichtsaufnahmen ist es den Operateur:innen möglich eine Navigation zu den jeweiligen Kerngebieten zu erhalten.

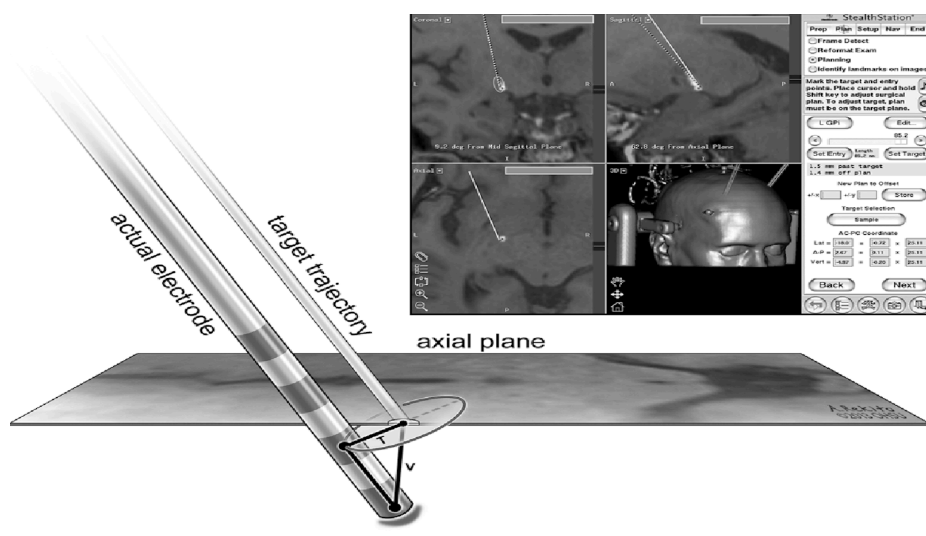


Abbildung Nr 3: Aus Burchiel KJ et. al Accuracy of deep brain stimulation electrode placement using intraoperative computed tomography without microelectrode recording. J Neurosurg. 2013 Aug;119(2):301-6

1.4.7 Perioperative Komplikationen

Aufgrund der Tatsache, dass eine Implantation eines THS-Systems über eine neurochirurgische Operation verläuft ist es obligat, dass mit dieser Therapie auch Risiken und Komplikation einhergehen können, die sowohl allgemeine OP-Komplikationen sind, als auch spezifisch bei

diesem Eingriff vorliegen. Einen großen Faktor stellt der Ort des Eingriffs dar. THS-Implantationen erfolgen in der Bundesrepublik Deutschland zu einem übermäßigen Anteil in speziellen interdisziplinären THS-Zentren, die mit der nötigen operativen Expertise und einem operativen Standard zu einer Minimierung spezifischer Risiken führt.

Allgemeine OP-Risiken sind nichtsdestotrotz, wie auch bei allen Eingriffen, stets präsent. Hierzu zählen alle Risiken und Komplikationen die mit der Anästhesie einhergehen, wie Schmerzen, Minderoxygenierung, Herz-Kreislaufpathologien, postoperative Übelkeit, Erbrechen, und Schwindel. Zu allgemeinen Komplikationen aufgrund der Operation zählen Wundinfektionen, Hämatome, Schmerzen und Lösung der Wundnaht.

Bei Betrachtung der THS-Implantation sind operationsspezifische Komplikationen zu beachten. Unterscheiden lassen sich mit der Hardware-assoziierte Ereignisse und intrazerebrale Probleme. Zu Letzterem zählen, alle mit einem geringen Risikoanteil, die intrazerebralen Blutungen [85], epileptische Anfälle [86], vaskuläre Pathologien oder Schädigung von Hirngewebe.

Hardware-assoziierte Risiken befinden sich im Bereich der subkutanen Implantation des Schrittmachers. Kaudal der Clavicula können dermatologische Komplikationen entstehen [87], die sich auch nach einer gewissen Latenzzeit von mehreren Wochen klinisch präsentieren. Die Kabel von den Elektroden zu dem peripher gelegenen Schrittmacher können über den ganzen Verlauf geschädigt werden. Selten kann es auch zu einer Dislokation der Elektroden kommen, was eine operative Repositionierung erfordern kann.

Alles in allem ist jedoch zu sagen, dass die operative Implantation eines THS-Systems als ein sicherer Eingriff mit einer geringen Komplikationsrate anzusehen ist, was durch multiple zentrenübergreifende Studien bekräftigt wird [88,89].

1.4.8 THS-Komplikationen und Nebenwirkungen

Die Stimulation geht mit verschiedenen Nebenwirkungen und Komplikationen einher, wobei die Gründe in einer möglichen Überstimulation oder einer Stimulation bei fehlplatzierten Elektroden liegen können. Intraoperativ erfolgen Stimulationen, sodass in dieser vulnerablen Phase Nebenwirkungen wie Hyperkinesien, Sprachstörungen und weitere auffällig werden könnten.

Bei der Beurteilung der Komplikationen und Nebenwirkungen sind verschiedene Faktoren zu beachten. Zum einen der Faktor Zeit, da unerwünschte Wirkungen sowohl akut, als auch verzögert mit einer gewissen Latenzzeit auftreten können. Erschwerend kommt dazu, dass zwischen Stimulationseignissen und UAWs (Unerwünschte Arzneimittelwirkung) durch additive dopaminergen Therapieinterventionen unterschieden werden muss.

Die genauen Komplikationen und Nebenwirkungen hängen von der Lokalisation des elektrischen Feldes ab, sodass eine Differenzierung anhand des vorliegenden Stimulationsortes

möglich ist. Eine Stimulation am STN, kann andere Nebenwirkungen vorweisen als eine im GPi oder im Thalamus.

Für die beispielhafte Nennung einer Komplikation, die meistens akut eintritt, ist die Überbewegung (Hyperkinesie) der Patient:innen mit STN-Stimulation zu nennen. Jedoch kann eine Hyperkinesie auch postoperativ zu einem späteren Zeitpunkt bei Kombination der THS mit Medikamenten auftreten.

Eine dystone Muskulatur im Rahmen der Parkinson-Erkrankung kann auch im Rahmen einer THS symptomatisch werden [90], so auch eine Dysarthrie [91]. Weiterhin sind die Mydriasis und die Hyperhidrosis als Begleitphänomene einer THS zu nennen [92].

Neben den motorischen Phänomenen sind langfristig gesehen auch psychiatrische Komplikationen bei einer STN-Stimulation möglich wie Euphorie, gehobene Stimmung, Impulskontrollstörungen und Depressionen [93].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei einer THS motorische und nicht-motorische Komplikationen (vegetativ, psychisch) auftreten können. Die Kenntnis und die Ursachenfindung (Überstimulation, fehlplatzierte Elektrodenlage, fehlgesteuertes elektrisches Feld etc.) ist für die Minimierung dieser essentiell und zeigt, dass eine engmaschige Kooperation der Patient:innen mit den Neurolog:innen essentiell ist. Dies wird weiterhin dadurch klar, dass eine THS alleinig oder in Kombination mit dopaminergen Medikamente regelmäßige und kontinuierliche Adjustierungen bedarf.

Zielsetzung der Arbeit

THS-Systeme erlangen einen größer werdenden Stellenwert in der Therapie von Bewegungsstörungen. Es besteht das Ziel der Definition von spezifischen Parametern, welche das Ergebnis der Therapie klassifizieren und so als mögliche Marker genutzt werden können.

Die effektive Einstellung setzt zurzeit sowohl für Untersucher:innen, aber auch für die Patient:innen einen großen Aufwand voraus. Zwar resultiert durch die modernen Operationstechniken eine hohe Genauigkeit der Elektrodenimplantation, Patient:innen stellen mit dem Morbus Parkinson, den persönlichen Lebensumständen und den eigenen Anspruch eine Herausforderung angesichts der Einstellung der Stimulationsparameter dar. Im modernen klinischen Alltag besteht allerdings eine Diskrepanz zwischen dem Qualitätsanspruch der THS und den verfügbaren Ressourcen.

Demzufolge finden sich zunehmende Bestrebungen in Richtung eines closed-loop System, also einem sich automatisch adjustierenden THS-Systems. Für solch ein Vorhaben werden Parameter und Algorithmen benötigt, mit dem sich das System selbst optimieren kann. Das Ziel dieser Arbeit lässt sich, differenziert betrachtet, unterteilen:

- Eine experimentelle Testung von Stimulationseinstellungen nach einem festen Schema und der klinischen Beurteilung der jeweiligen motorischen und nicht-motorischen Stimulationseinstellungen.
- Erfassung von Merkmalen und Parametern, die den Effekt einer spezifischen Stimulationseinstellung mit der größtmöglichen Genauigkeit beschreiben und eine Graduierung zulassen.

Schließlich ist hieraus das Ziel zu formulieren als Konstruktion eines möglichen Algorithmus, bestätigt durch den Vergleich mit den klinischen Messungen, für die Vorhersage von effektiven Stimulationseinstellungen für Patient:innen mit der bestmöglichen klinischen Wirkung.

2 Methoden

2.1 Allgemeines

Die der vorliegenden Arbeit zugrundeliegenden Studie COMPARE-DBS wurde mit dem Einverständnis der Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg (Referenz-Nr.: 21/19) durchgeführt (positive Votum des Ethikantrag als Bild 2 im Anhang). Sie wurde als experimentelle (Interventions-) Studie zwischen dem Dezember 2019 und Januar 2021 durchgeführt, und bildet die Grundlage für zwei Projekte, die bereits veröffentlicht wurden (siehe auch „Imaging-based programming in Parkinson’s Disease“ von Waldthaler et al. [11] und „Prediction of movement ratings and DBS electrode parameters in idiopathic parkinson’s syndrome“ von Kleinholdermann et al. [156])

2.2 Patient:innen

Alle Teilnehmer:innen befanden sich in ambulanter oder stationärer Behandlung in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg. Die Kontaktaufnahme erfolgte durch die Patient:innen selbst oder das Behandlungsteam, welches über die Studie informierte. Bei Interesse an einer Teilnahme erfolgte eine mündliche und schriftliche Aufklärung. Ergänzend befanden sich unter den zu untersuchenden Menschen, Patient:innen, welche ihr THS-System extern implantiert bekommen hatten oder sich zu dem damaligen Zeitpunkt in externer Behandlung befanden (8 Patient:innen). Dies stand auch im Rahmen der ärztlichen Sprechstunden und in enger Kooperation der ambulanten neurologischen Versorger:innen. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Neben der routinemäßigen Bildgebung im Rahmen des operativen Eingriffes, erfolgte eine kraniale Computertomographie vor Beginn der Studie, die einer Rückrechnung der Elektrodenlage diente. Die Wiedervorstellung drei Monate nach der operativen Intervention („3-Monats-Kontrolle“), ist mit THS-Systemen für die Re-Evaluierung des Systems mit ggf. Adjustierung

dieser, klinische, leitliniengerechte Praxis am Klinikum in Marburg.

Der Aufenthalt während der Untersuchungen erfolgte entweder in einem ambulanten oder in einem stationären Rahmen, was von den individuellen Konditionen und der ergänzenden Untersuchung oder Therapieschritte abhängig war.

Die vorliegende Arbeit schloss 32 Patient:innen für die experimentelle Untersuchung ein, wobei die Kriterien und die Grundvoraussetzungen identisch waren.

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Menschen beider Geschlechter (männlich, weiblich) mit der klinischen Diagnose des Morbus Parkinson, unter Berücksichtigung der klinischen Kriterien der Movement Disorder Society [94] und einer Implantation direktonaler DBS-Elektroden im Bereich des Nucleus subthalamicus, die mindestens 3 Monate zurückliegt (Elektroden: Boston Scientific directional Leads BS-2202, Vermisse DBS-System)	Nicht-Geschäftsfähige, Minderjährige sowie Personen, die auf gerichtlicher oder behördlicher Anordnung in einer Anstalt untergebracht sind
Patient:innen im Alter zwischen 18 und 75 Jahren	Patient:innen, die neben den Morbus Parkinson an einer anderen neurologischen Erkrankung leiden (bspw. Epilepsie, Alzheimer-Krankheit, Dystonie, etc.)
Vorliegen einer Einwilligungsfähigkeit, sodass eine schriftliche Einverständniserklärung des Patient:innen erfolgen kann	Vorliegen lebensbedrohlicher oder schwerer psychiatrischer Krankheiten
	Hör- oder Sehstörungen, die in ihrer Ausprägung die Testung behindern
	Schwangere oder stillende Mütter

[Tabelle 2]

Metadaten

Eine Tabelle mit Metadaten der untersuchten Patient:innen mit weiteren Daten befindet sich als Bild 3 im Anhang.

2.3 Materialien

Im Folgenden werden zunächst alle während der Studie verwendeten Geräte und Software- Lösungen vorgestellt.

2.3.1 Vercise™ DBS System und Vercise Cartesia™ Directional Lead

Insgesamt besteht das vorliegende THS System aus verschiedenen Komponenten. Neben dem Impulsgenerator für die Stimulation (Vercise Genus DBS IPG), liegt eine für die Nutzung der Patient:innen konstruierte Fernbedienung und ein kabelloses Aufladegerät vor. Die implantierten Elektroden entsprechen den Vercise Cartesia™ Directional Leads von Boston Scientific (Abbildung 5c), dem direktionalen System mit acht Elektrodenkontakten.

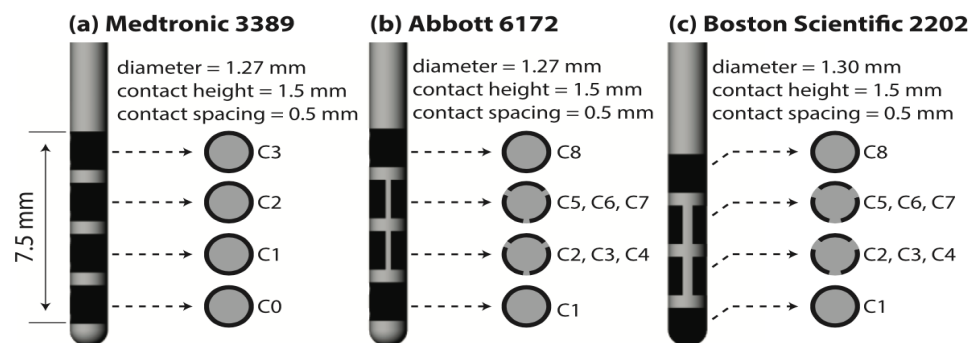


Abbildung 5: Vercise Cartesia™ Directional Leads von Boston Scientific aus *Clinical deep brain stimulation strategies for orientation-selective pathway activation* Julia P Slopsema et al 2018 J. Neural Eng. **15** 056029. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Matthew D. Johnson, University of Minnesota.

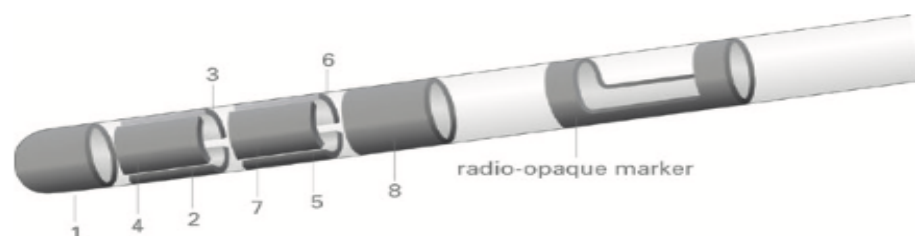


Abbildung 6: Vercise Cartesia™ Directional Leads von Boston Scientific mit 8 Elektrodenkontakten. C1 und C8 an den Polen nicht segmentiert, C2-7 jeweils auf zwei Ebenen. Mit freundlicher Genehmigung von Boston Scientific.

Die Elektroden (Vercise™ Cartesia™ , BSc-2202-02, Boston Scientific Corp, Valencia, USA) wurden bilateral in den STN implantiert.

2.3.2 Software

Es wurde ein Programm speziell für die Analyse und Messung der Patient:innen in der Programmiersprache Python (Version 3.6) (<https://github.com/dpedrosac/cDBS>) entwickelt. Dieses bot eine grafische Benutzeroberfläche (engl.: Graphical User Interface, abgekürzt: GUI) für die Experimente dar. Gleichzeitig erfolgte eine Präsentation der Aufgabe an den Patient:innen. Sämtliche Daten wurden unter einem Pseudonym, welches zu Beginn der Messung über das Programm erstellt wurde, gespeichert. Unter diesem Pseudonym fand die restliche Untersuchung statt. Im Folgenden wurde dem Untersucher die Möglichkeit gegeben die zu messenden Parameter auszuwählen (Hirnhälfte, Elektrodenkontakt, Stromstärke in mA). Hierdurch wurde die Messung gestartet, d.h. den Teilnehmer:innen wurden auf dem Computer und dem GUI verschiedene Bewegungen in Form eines Videos, gezeigt, welche er nach einem daraufhin folgenden Countdown übernehmen und imitieren sollte.

Darüber hinaus stellte das speziell angefertigte Programm auch ein Instrument für die Aufzeichnung dar. Die Bewegungsdaten wurden über Bluetooth vom myoGesture-Armband an den Rechner transferiert und dort gespeichert.

2.3.3 Inertiale Meßeinheit

Während der Messungen haben die Patient:innen ein Armband an ihrem Unterarm der jeweils gemessenen Körperseite getragen. Dieses Armband (Myo Gesture Control Armband, Thalmic labs, Kitchener-Waterloo, Canada; Bild 4 im Anhang) ist ein mit Sensoren ausgestattetes Gerät, welches Bewegungen aufzeichnet. Es besitzt Edelstahl-EMG-Sensoren sowie eine neunachsige Inertiale Messeinheit (engl.: Inertial Measurement Unit, kurz: IMU) mit dreiachsigem Magnetometer. Bei jeder Messung und auf beiden Seiten wurde seitens der Untersuchenden die gleiche Ausrichtung des Armbandes am Unterarm sichergestellt. Zwischen einzelnen Aufgabenabschnitten erfolgte, seitens des jeweiligen Untersuchenden, die Kontrolle der erfolgten Speicherung der Daten.

2.3.4 Klinische Einschätzung

Neben der Erfassung der Beweglichkeit über die IMU fand bei jeder Ausführung der Aufgaben eine Bewertung der jeweiligen Bewegungen (Fingertippen, Diadochokinese), des Rigors und etwaiger Nebenwirkungen statt. Die Bewertung ist an den MDS-UPDRS angelehnt und beinhaltet die Spanne zwischen dem Punktwert 0 und 4, wobei 0 keine Auffälligkeiten bzw. keine sichtbare Einschränkung der Bewegung bedeutet und 4 die größtmögliche Einschränkung bzw. die stärkste noch protokollierte Nebenwirkung darstellt. Diese Bewertung floss nicht in die zeitgleiche Datenaufnahme seitens des Computerprogramms mit ein, sondern wurde in der

nachträglichen Analyse genutzt. In diesem Protokoll dokumentierten die Untersucher auch Nebenwirkungen durch die Stimulation während der Messungen. Eine Darstellung des Protokolls findet sich im Anhang (Bild 5).

2.3.5 Klinische Einschätzung der Symptomschwere

Es erfolgte die Erfassung des MDS-UPDRS-Teil III (siehe Bild 1 im Anhang) im OFF und im ON. Der Umfang der Punktwerte im UPDRS III erstreckt sich von 0 – 108 Punkten, wobei ein höherer Zahlenwert eine stärkere beeinträchtigende Symptomatik darstellt. Am Ende jeder Testung wurde die Differenz der beiden, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben worden sind, als ein separater Wert ermittelt.

2.3.6 Bildgebung

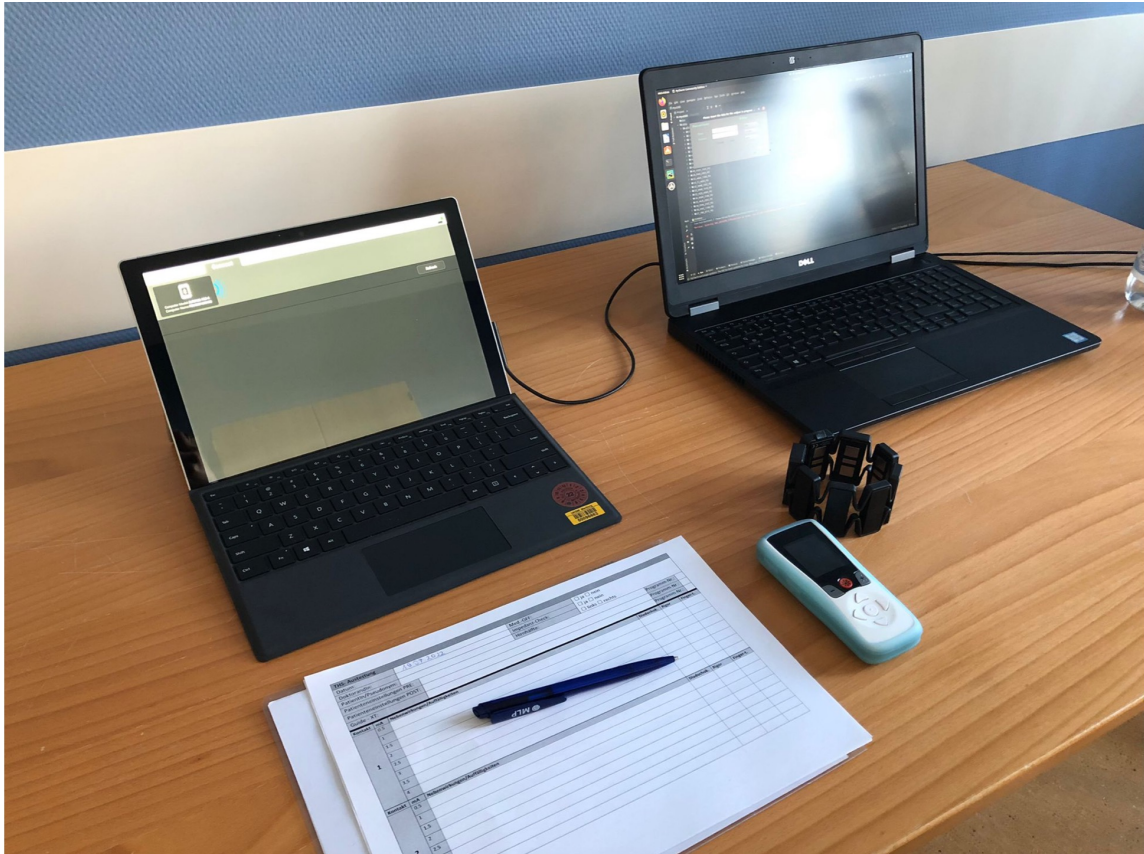
Alle Patient:innen erhielten im Voraus eine Bildgebung mittels präoperativer MRT und postoperativer CT. Diese Bildgebung erfolgte vor der geplanten Operation für die Zielpunkt-Bestimmung, während die postoperativen Bilder für die Bestimmung der Elektrodenlage verwendet wurden.

Neben der Notwendigkeit für die Operation diente die Bildgebung der weiterführenden Analyse, wobei spezifische Parameter, wie VTA (Volume of tissue activated), anhand dieser Bilder ermittelt wurden.

2.3.7 Software II für die Auswertung

Für die Datenanalyse wurden zusätzliche Programme genutzt: die Statistiksoftware R (R Core Team, 2018, Version 3.4.4.) und die Programmierplattform Matlab (The Mathworks, Version R2021a). In Ergänzung zu diesen Software-Applikationen ist das Programm lead-dbs [39] zu erwähnen, welches über Matlab bedient werden kann und der Erstellung der VTA dient.

2.3.8 Arbeitsplatz



[Abbildung 11]: Arbeitsplatz für die Messungen. Die verwendeten Geräte waren ein Computer für das GUI und die Datenerfassung (rechts oben), 2 myoGesture Control Armband (rechts unten) und ein Microsoft Surface Computer (links oben). Dieser Microsoft Surface Computer hat die Applikation speziell für den implantierbaren Impulsgenerator (engl. Implantable Pulse Generator, kurz: IPG) von Boston Scientific womit kabellos die Programmierung erfolgt. Die Patient:innen saßen am Tisch somit kabellos und nur mit dem Armband an der zu messenden Extremität.

Die Räume entsprachen der neurologischen Station des Universitätsklinikums in Marburg.

2.4 Methoden zur Datensammlung und Messung

2.4.1 Setting

Alle Patient:innen, die in der Klinik in Marburg am Programm teilnehmen und im Rahmen der DBS-Therapie regulär die Einstellung ihres System erhielten, konnten an der Studie teilnehmen, unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 2).

Es wurde am Testtag, auch in Rücksprache mit dem Pflegepersonal, sichergestellt, dass die Patient:innen kein L-DOPA über > 12 h und seit mindestens 24 h keine prolongierten Dopaminagonisten eingenommen hatten.

Die Patientenmessungen für diese Arbeit begannen im Jahr 2019, wodurch zu Beginn alle Begleitpersonen, falls von den Patient:innen erwünscht, im Testraum anwesend sein konnten.

Hierbei bestand die Bedingung, dass während der Testung keine Beeinflussung stattfinden durfte (weder verbal, noch non-verbal). Mit Beginn der pandemischen Lage aufgrund des SARS-CoV2 Virus konnten sie jedoch, falls keine medizinische oder psychische Indikation vorlag, die Patient:innen nicht begleiten.

Waren alle Bedingungen gegeben und alle notwendigen Fragen erarbeitet konnte die Vorabuntersuchung und somit die Testung beginnen.

2.4.2 Verbindungskonfiguration der Geräte

Sobald die Patient:innen im Testraum waren und das Zimmer für die Testung präpariert wurde, begann der jeweilige Untersucher mit der Vorabuntersuchung. Als erster Schritt erfolgte die kabellose Verbindung des Schrittmachers mit dem „Vercise-DBS“-Programm. Die Messungen erfolgten mit THS-Systemen aus zwei unterschiedlichen Generationen, jedoch dem gleichen neueren direktionalen lead-System. Der Unterschied in der Praxis bestand grundsätzlich in der Nutzung eines Mittelgerätes, was die Kommunikation zwischen dem Schrittmacher der Patient:innen und dem Surface ermöglicht hat. Die neuere Generation der THS-Systeme haben ein erweitertes Bluetooth-Kommunikationssystem, sodass dieses Gerät, befindlich in Patientennähe, obsolet wurde.

Nach der Verbindung, kontrollierte und programmierte der jeweilige Untersucher die spezifischen Parameter, die bei allen Patient:innen identisch waren: Frequenz und Pulsbreite. Es erfolgt die Impedanzmessung. Auf dem Bildschirm waren auch nun weitere Informationen wie die Seriennummer des Schrittmacher-Systems sichtbar und wurden dokumentiert.

2.4.3 Ausschalten des DBS-Systems und Prä-Test UPDRS

Im nächsten Schritt sollten alle verfügbaren Programme des jeweiligen THS-Systems notiert werden. Hierfür ist es über das „Vercise-DBS“- Programm von Boston Scientific möglich eine visuelle Darstellung der Elektroden mit den Stimulationsparametern zu bekommen. Insgesamt lassen sich 4 Programme mit unterschiedlichen Einstellungen errichten, die die Patient:innen als solche auch auf der Fernbedienung auswählen können. Die Einstellung vor der Testung wurde während der Messung und der Einrichtung am Ende der Messung nicht überspielt.

Anamnestisch wurde genau das Datum, der Ort und der subjektive Benefit, der seitens der Patient:innen benutzten Programme, eruiert und dokumentiert. Für die Messung und den ganzen folgenden Prozess ist zunächst ein neues Programm erstellt worden. Dieses hat zum Zeitpunkt vor Beginn der Messung noch keine Stimulation, sodass davon ausgegangen werden konnte, dass die Patient:innen sich in einem THS-OFF Zustand befanden, welches für die Prä-Test UPDRS-Untersuchung die Grundvoraussetzung darstellt. Jetzt war der Status der Patient:innen Med.-OFF und THS-OFF. Der Ermittlung des UPDRS-Punktwertes im OFF Zustand folgt einer kurzen Pause zwischen dem Ausschalten der Stimulation und der Untersuchung, da das

Ausschleichen des Großteils des Stimulationseffektes abgewartet wurde. Aufgrund der Tatsache, dass die Stimulation seit der Operation durchgehend aktiviert war, fällt durch das Ausschalten, dieser bis dahin aktive Stimulationseffekt, die Parkinson-Symptomatik wieder prominenter auf, sowohl subjektiv seitens der Patient:innen als auch objektiv für den Kliniker. Bei vielen Patient:innen wurden motorische Symptome nach einer kurzen Zeit (im Durchschnitt um eine Minute) wieder auffällig. In diesem Fall zeigte sich vor allem bei Patient:innen mit einem tremordominantem Parkinson-Syndrom der Tremor in seiner unbehandelten Form. Viele Patient:innen empfanden die Symptomatik als störend und hinderlich für die Messung, sodass dem seitens des Untersuchenden entgegengewirkt werden musste, jedoch ohne die Messergebnisse zu verfälschen. Dies gelang über einen kontralateralen THS-ON Status, d.h die nicht gemessene Seite wurde für den Zeitraum der Aufgabenausführung mit der prä-klinischen Einstellung aktiviert, sodass der Tremor weitestgehend unterdrückt wird um die Messung nicht zu beeinflussen.

2.4.4 Prä-Test Messung im DBS-OFF Zustand

Vor der eigentlichen Testung war es wichtig in dem THS-Off Status der Patient:innen eine Grundmessung durchzuführen, damit neben dem Prä-UPDRS auch ein IMU-Datensatz für den THS-Off Status der Patient:innen für die weitere Datenanalyse und der besseren Vergleichbarkeit vorlag. Es war wichtig noch einmal explizit die von der Stimulation unbeeinflusste motorische Fähigkeit der Patient:innen auch über das myoGesture-Armband aufzuzeichnen., Für dieses Vorhaben wurde zunächst das Armband an dem rechten Unterarm, genauer an den Muskelbauch des M.brachioradialis, angesetzt und die Messung bei Kontakt 1 und 0,0 mA auf dem GUI markiert. Begonnen wurde mit dem LSTN und der damit folgenden Ausführung einer Testrunde mit allen Bewegungsaufgaben und der kompletten zeitlichen Abfolge. Das Gleiche übten die Patient:innen nach dieser Testrunde am rechten Unterarm, auch für die linke Körperhälfte bei Kontakt 8 und 0,0 mA aus. Diese beiden Testrunden wurden einheitlich bei allen Patient:innen vor der hauptsächlichen Messungen ausgeführt und auf dem GUI bei Kontakt 1 = 0,0mA bzw. Kontakt 8 = 0,0 mA gekennzeichnet. Dies war auch eine gute Einführung für die Patient:innen, da die Erklärung der kompletten Messung und dem Vorhaben oft als komplex betrachtet wurde und durch den erstmaligen Durchlauf die Aufgabenstellung ersichtlicher wurde. Es folgte wieder das Anlegen des Armbandes am rechten Unterarm für den Beginn der Messung.

2.4.5 Messung und Protokollführung

Während der Messung besaßen die Frequenz und die Impulsbreite, kontinuierlich über die Testung, feste Werte. Die Messung begann mit der rechten Körperhälfte der Patient:innen, also somit des linken STN. Nach der Registrierung der IMU-Daten im Off-Stimulations-Zustand

begann der Untersucher bei Kontakt 1 der Elektroden mit der Stromstärke 0,5 mA. Die Einstellung dieser erfolgte über das Vercise-DBS Programm. Auf diesem ist es möglich zwischen der Erhöhung der Stimulation in 0,1 mA Schritten und 0,5 mA Schritten zu wechseln. Für die vorliegende Arbeit wurden nur 0,5 mA- Schritte gewählt. Somit begann die Untersuchung bei 0,5 mA und die Patient:innen übten die motorische Aufgaben der Messrunde aus. Diese bestanden aus den 4 motorischen Übungen Diadochokinese, Anheben des Armes, dem Tippen des Zeigefingers bei liegendem Arm und dem Ruhen des Armes auf dem Tisch. Zuerst ist das GUI und das Programm zu erwähnen, welches einem festen Schema gefolgt ist. Beim Starten des Programmes schauten die Patient:innen auf den ihnen vorliegenden Rechner mit den laufenden Aufgabenstellungen. Von diesem Zeitpunkt an lief es nach der folgenden Struktur: Es wird über eine Animation eines Armes eine Bewegung den Patient:innen vorgestellt, welche nach einem erneuten 3 Sekunden andauernden Countdown, selbstständig durch die Patient:innen ausgeführt werden sollte. Alle Aufgabenstellungen zusammen und somit eine komplette Messrunde hatten insgesamt eine Dauer von 1 Minute und 20 Sekunden. Das myoGesture Armband, welches alle Bewegungen registriert und in Echtzeit die IMU-Daten über Bluetooth an den Computer kommuniziert hat, war dahingehend mit dem Python-Programm konnektiert, dass es simultan zu jeder Pause und jedem Beginn der motorischen Ausführungen über eine Vibration den Patient:innen Signale für die zeitliche Spanne gegeben hat, was für diese als Orientierung dienen konnte. In Abbildung 13 ist der Ablauf schematisch noch einmal dargestellt. Hier wird auch die für die Patient:innen sichtbare Benutzeroberfläche bildlich präsentiert. Dabei sind auch die Kreuze zu erkennen, die mit den beiden Farben grün und rot die aktive Phase der Messung mit der Ausführung der motorischen Aufgabenstellung (grün) und das Ende dieser repräsentieren (rot).

Auf den motorischen Teil der Testrunde folgten zwei Abfragen in Bezug auf eine Sprachverschlechterung und mögliche Missempfindungen. Für diesen Aspekt hat der Untersuchende den Patient:innen im Anschluss die Wochentage bzw. die Kalendermonate aussprechen lassen und eine mögliche Sprachverschlechterung (Dysarthrie) zwischen den Werten 0- 100 auf einer visuellen Analogskala quantifiziert. Das selbe Punktesystem wurde auch auf mögliche Missempfindungen (Dysästhesie) übertragen. Hierbei gaben die Patient:innen etwaige Missempfindungen im Anschluss an, die länger als beim initialen Stimulationsbeginn anhielten. Beispiele für Missempfindungen waren: Schwindel, Kribbeln, „Ziehen am Arm“, neu aufgetretene Kopfschmerzen, neu aufgetretene Faszikulationen. Unter den Missempfindungen waren Symptome dabei, die möglicherweise nicht direkt als Effekte der Stimulation zu werten waren, jedoch apparent waren und für den Untersucher nicht zu dem Zeitpunkt genau differenziert benannt werden konnten. Während der laufenden Untersuchung

fürte der Untersucher das Protokoll, wo die Nebenwirkungen und Symptome einer möglichen Überstimulation näher beschrieben wurden. Darüber hinaus sind die motorischen Übungen parallel zu der laufenden Testung klinisch bewertet worden. Hierfür entwickelten die Untersucher (D.P., B.B.) ein Punktesystem, wo der Bewegung ein Wert zwischen 0-4 gegeben wurde, wobei 0 keine Einschränkung und 4 die Unfähigkeit der Ausübung darstellt. Für jeden Schritt wurde zuletzt auch an den oberen Extremitäten der Rigor untersucht und innerhalb des Punktesystems klinisch bewertet. Somit fand für jeden Stimulationsschritt und jede Stromstärke die Messung und Registrierung seitens des myoGesture Armbandes mit dem Programm und die klinische Bewertung seitens des Untersuchers statt. Die IMU-Daten wurden automatisch gespeichert.

Nach der Untersuchung des Rigors wurde die Testrunde abgeschlossen und der Untersucher konnte darauffolgend einen weiteren Stimulationsschritt erhöhen. Während der Testung erfolgte keine verbale Interaktion zwischen Untersucher und Patient:innen. Nach der Abfrage der möglichen Nebenwirkungen (Dysarthrie und Dysästhesie), erfolgte nach jedem 2. Kontakt eine kurze Pause für die Aufnahme eines Getränkes oder dem Aufsuchen der sanitären Anlagen.

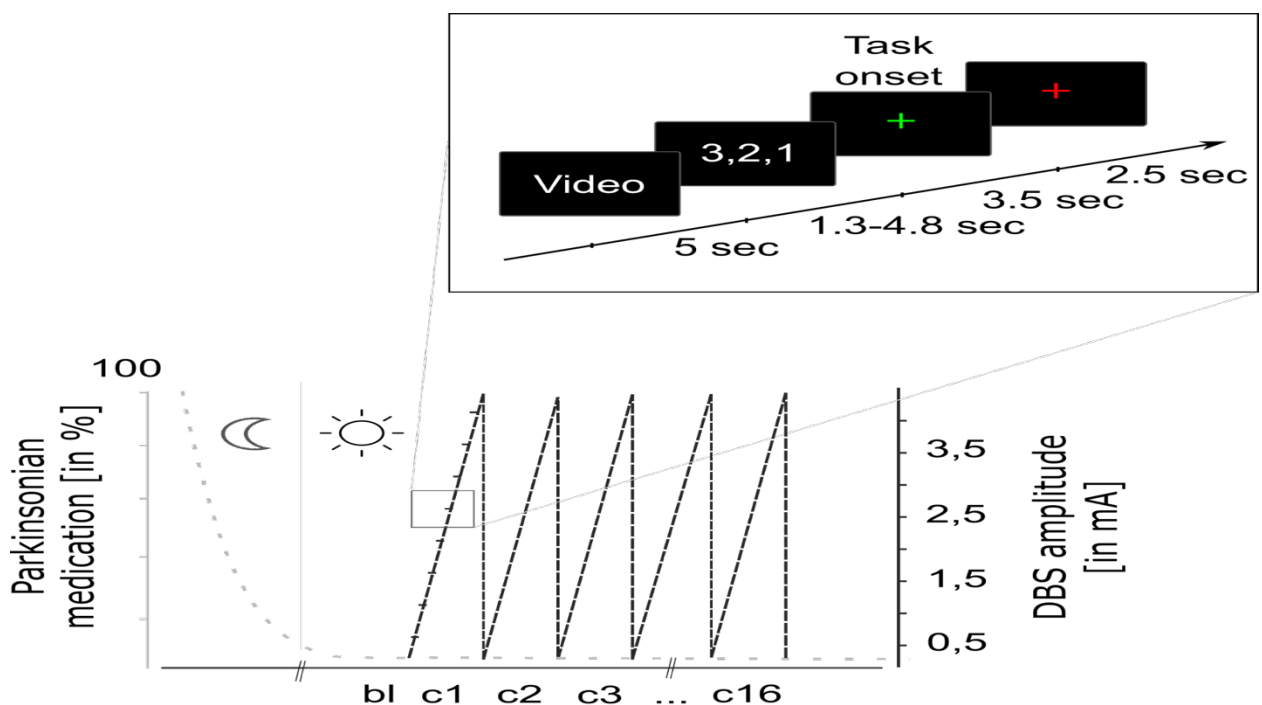


Abbildung 13: Übersicht Messungsablauf (Testung) –modifiziert nach „Prediction of movement ratings and DBS electrode parameters in idiopathic parkinson’s syndrom“ Kleinholdermann et. al. [157].

Alle 16 Kontakte wurden somit monopolar mithilfe von 0,5 mA Erhöhungen stimuliert, bis zu einem Wert von 5 mA oder dem Auftreten von Symptomen, welche für die Patient:innen eine zu große Einschränkung darstellten und nicht realistisch zu verwenden waren. Bei der

Limitierung der Stimulationsschritte aufgrund dessen wurde die jeweilige Testung für diesen Kontakt abgebrochen und so in dem Protokoll mit der Benennung „no-Guimain“ und dem dazugehörigen Grund und der genauen Symptomatik festgehalten. Auch bei den Patient:innen die bei einer Stromstärke von 5 mA keine klinische Manifestation von Nebenwirkungen oder Benefit präsentiert hatten, wurde die Messung für diesen Kontakt abgeschlossen. Es erfolgte eine kurze zeitliche Versetzung zwischen dem Ende der unteren Stimulationsstärke und dem Beginn der darauffolgenden Stärke. Dies hatte den Grund die Patient:innen klinisch zu beobachten und eine unmittelbare Response der jeweiligen Stimulation festzustellen, was hauptsächlich für die Erfassung einer Überstimulation relevant war. Eine Dysästhesie die bei Beginn des erweiterten Schrittes vorlag, jedoch innerhalb von 10-20 Sekunden seitens der Patient:innen nicht mehr wahrzunehmen war, wurde nicht als klinisch signifikant eingestuft, aber im Protokoll als anfängliche Dysästhesie schriftlich festgehalten. Bei allen 32 Teilnehmer:innen wurden Dysästhesien als klinisch signifikant eingestuft, wenn diese entweder mehr als einer definierbaren Körperregion zugeordnet werden konnten oder länger als 20 Sekunden und während der motorischen Aufgaben anhielten oder sich intensivierten. Am Ende der motorischen Aufgaben konnte bei der Abfragung jedweder Missempfindungen die Dysästhesien durch die Patient:innen auf der visuellen Analogskala (kurz: VAS) zwischen 0-100 quantifiziert werden.

Die beiden Nuclei subthalamici wurden isoliert stimuliert, sodass sich eine Pause in den Ablauf integrieren ließ. Nach der Messung des Kontakt Nr. 8 für den LSTN haben die Patient:innen eine Pause von 30 Minuten einlegen können.

Nach der Pause wurde begonnen das RSTN zu stimulieren und zu messen. Bei 6 von den 32 Patient:innen lag eine Tremorsymptomatik der rechten Körperhälfte mit einer Intensität vor, welche ein Hindernis der Ausübung der motorischen Aufgaben der Messung darstellte. Um dem entgegenzuwirken wurde aus der vorherigen Einstellung, also der Einstellung vor der Untersuchung, die Stimulation übernommen, sodass während der Untersuchung des RSTN (oder LSTN) der entgegengesetzte Basalganglien-Bereich stimuliert wurde um die Symptomatik auf ein Niveau zu bringen, welches die Untersuchung des anderen Nucleus subthalamicus ermöglicht, denn aufgrund des Tremors war es den Patient:innen zum Teil nicht möglich den Arm ruhig auf dem Tisch liegen zu lassen oder ruhig in der Luft in Elevation zu halten. Zu beachten war auch, dass durch die Bewegungen auch IMU-Daten der untersuchten Seite verfälscht werden konnten.

Die Messung der Motorik durch die Stimulation des RSTN wurde zu Ende ausgeführt und wie beim LSTN protokolliert und alle Begleiterscheinungen dokumentiert.

Während der Untersuchung der einzelnen Stimulationsstärken für die 16 Elektrodenkontakte

konnte der Untersuchende anhand der klinischen Präsentation und Bewertung der einzelnen Wirkungen auf dem Protokoll parallel diejenigen Schritte markieren, die am Ende in der Einstellung von einer möglichen Relevanz sein konnten.

Somit konnte am Ende der Messung die Einstellung des neuen DBS-Programmes beginnen. Hierfür wurde auf dem Vercise-DBS-Programm von Boston Scientific die Einstellung mittels einer individuell kombinierten Zusammensetzung der aktivierten Kontakte konstruiert. Die während der Untersuchung markierten Elektroden bekamen bei der EndEinstellung eine prozentuale Gewichtung der Stimulation, in der Summe immer 100%. Die Gewichtung orientierte sich an die klinische Manifestation der Effekte, sodass ein höherer Prozentwert für einen Kontakt gewählt wurde, wenn dies einen besseren klinischen Effekt bei den Patient:innen hatte. Nach dem gleichen Prinzip wurde die jeweilige Stimulationsstärke in mA gewählt. Die Frequenz blieb konstant bei 130 HZ, so wie auch die Impulsbreite 60 μ s.

Die Patient:innen waren im Besitz einer Fernbedienung über die sie zwischen den jeweiligen Programmen aussuchen und wechseln konnten. Ergänzend war es ihnen möglich die Stromstärke in einem vorher festgelegten Rahmen zu verändern. Die Änderung der Stromstärke konnte entweder in einen positiveren Bereich erfolgen (hier jedoch, bei allen Patient:innen im Konsens entschieden, nicht mehr als +0,3 mA) oder in einen negativeren Bereich (in diesem Fall bis zu 0,0 mA, also der effektiven Deaktivierung der Stimulation).

2.4.6 Abschlussuntersuchung

Die Messung führte schließlich neben der Erfassung der klinischen Symptomatik und motorischen Fähigkeiten der Patient:innen im Kontext der vorausgegebenen Bewegungen, zur Erarbeitung einer neuen Einstellung der Tiefen Hirnstimulation mit einer neuen individuell konfigurierten Konstellation der Parameter. Diese entsprechen der unterschiedlichen prozentualen Gewichtung und Anteile der spezifisch ausgewählten Elektroden und der individuellen Stromstärke für die Stimulation mit dem größtmöglichen klinischen Benefit. Folglich entspricht diese Einstellung der klinischen Bewertung eines Untersuchers, welcher die Messung und Einstellung von Beginn an geführt und dokumentiert hat. In welchem Grad diese klinische Einschätzung mit unterschiedlichen Herangehensweisen der Einstellungsmöglichkeiten, orientierend an den IMU Daten, welche durch das Armband und das Programm erfasst werden oder orientierend an der Bildgebung, übereinstimmen wird, ist in der Analyse der Daten und der Ergebnisse näher erläutert.

Um die klinische Bewertung der Motorik in einem erweiterten Rahmen mit der klinischen Präsentation vor der Einstellung vergleichbar zu machen, wurde auch hier abschließend der UPDRS III-Wert erhoben. Gebildet wurde die Differenz zwischen dem Wert vor der Einstellung (Pre-UPDRS) und dem Wert nach der Einstellung (Post-UPDRS). Die

Dokumentation der UPDRS-Wert Differenz wurde sowohl tabellarisch für diese Arbeit, als auch in den Akten der Patient:innen, welche sich in stationärer Behandlung befanden, bzw. im Arztbrief der von extern teilnehmenden, festgehalten. Die Verbesserung mittels der ermittelten Differenz wurde immer in den Kontext der klinischen „Prä-Einstellung“-Situation gestellt. Das heißt, dass jeder Punktwert im Gesamtscore des UPDRS auch in Relation zum gesamten klinischen Phänotypen der Patient:innen gesetzt wurde und nicht als einziges Kriterium zu werten war. Die hieraus abgeleitete weiterführende Beschreibung über die klinische Situation der Patient:innen am Ende der Untersuchung wurde separat protokolliert und fand im Arztbrief und im Messprotokoll Platz. Nichtsdestotrotz hängt die Qualität der Behandlung von weiteren Faktoren ab, die in anderen Rahmen untersucht werden und eine Präsentation der Lebensqualität des Menschen geben wie die weiteren Abschnitte des UPDRS-Score [95].

2.4.7 Endeinstellung der Stimulationsparameter

Zum Abschluss der Einstellung wurde die komplette Testung, die Zielsetzung und der aktuelle Status der Stimulation den Patient:innen erläutert.

Somit wurde den Proband:innen abschließend alles zusammenfassend erklärt und die unterschiedlichen Programme (auch die auf dem THS-Gerät schon vor der Untersuchung vorhanden waren) dokumentiert. Die Dokumentation der Programme erfolgte separat auf einem Medium, was von den Patient:innen mitgenommen werden konnte. Die Möglichkeit, dass Patient:innen Veränderungen an der Stimulationsstärke vornehmen konnten, wurde gemeinsam besprochen, sowie auch das weitere Vorgehen mit den erforderlichen Nachkontrollen spätestens nach weiteren 3 Monaten. Falls die Patient:innen mit den neuen Stimulationsparametern subjektiv keine Besserung empfinden und sich die Parkinson-Symptomatik aggravieren sollte, wurde noch einmal darauf hingewiesen, dass die Patient:innen dies für Zwischenuntersuchungen zu jedem Zeitpunkt in der Klinik für Neurologie kommunizieren können.

2.5 Methoden zur Datenanalyse und Generierung eines Modells

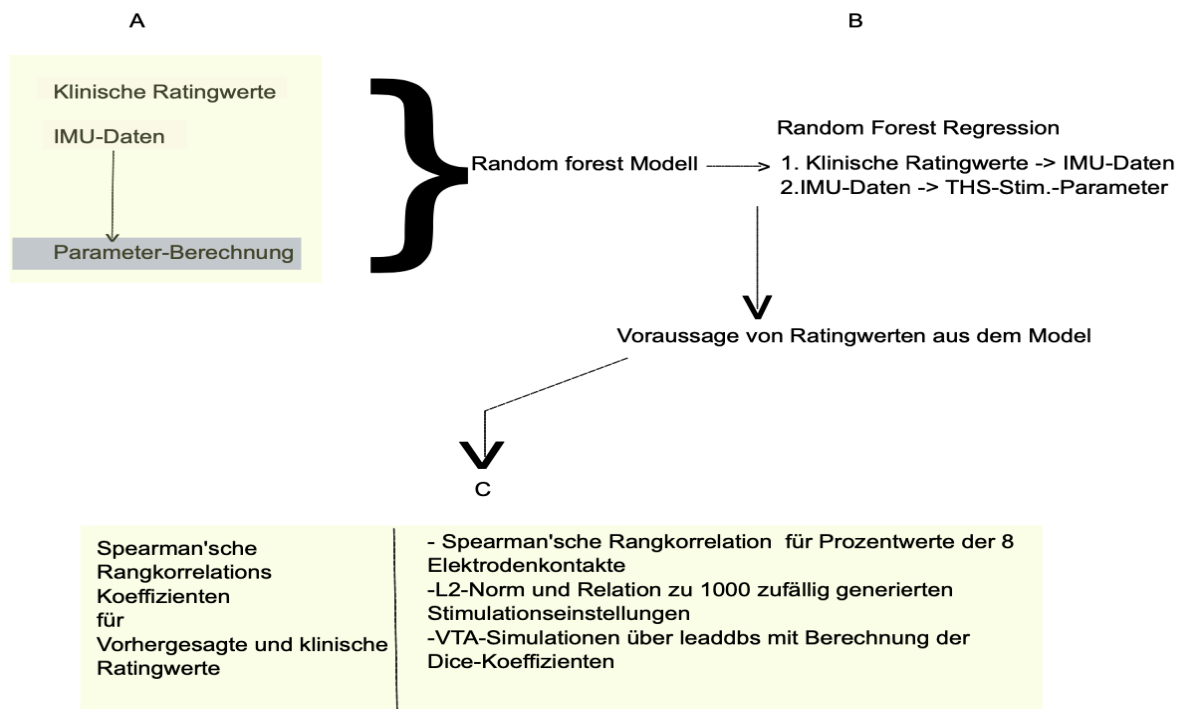
Aus der Präsentation der Messungen und des gesamten Vorgehens, erschließt sich die Tatsache, dass sich große Mengen an Daten aus unterschiedlichen Erfassungsmethoden erheben ließen und sich somit die Notwendigkeit für eine Analyse in multiplen Schritten ergibt.

Diese beginnt mit der Berechnung spezifischer Parameter. Für dieses Vorhaben ist es von essenzieller Bedeutung Orientierungspunkte und Merkmale zu definieren, welche schließlich als Maßstäbe und Kriterien in der Forschung der THS dienen. Langfristig würde es zu einer Verbesserung der Stimulationstherapie und zu einer Optimierung der Behandlung der Symptome des M.Parkinson führen.

In einem zweiten Schritt erfolgt die Generierung eines Algorithmus (Modells), welcher

Verhältnisse zwischen den gemessenen Datensätzen bildet und schließlich eine Vorhersage, auch unter dem Gesichtspunkt der Stimulationseinstellungen, erstellen kann.

Als letzter Punkt erfolgt die Prüfung und Validierung des Modells, wobei die Korrelation zwischen den echten Werten und den vorhergesagten Werten untersucht wird. Hierfür wurden mehrere Methoden angewandt, die u.a. auch bildgebende Daten verwenden.



[Abbildung 16]: Ablauf der statistischen Methodik: (A) Parameter-Berechnung (B) Modelkonstruktion (C) Validierung des Modells

2.5.1 Parameter-Berechnung

Grundlage für das Erstellen des Modells stellen die Parameter dar. Die Parameter werden als Rohdaten bei unserer Messung in Form von dreidimensionalen Winkelgeschwindigkeiten und dreidimensionalen Beschleunigungswerten über das myoGesture-Armband aufgezeichnet.

Diese werden bei der Ausübung der motorischen Bewegungen von der IMU des Armbandes aufgezeichnet und in Echtzeit auf der Festplatte des Computers gespeichert.

Aufgrund der erhöhten Anzahl an Variablen und der Notwendigkeit der Reduktion dieser wurde die erste Komponente der Hauptkomponentenanalyse (PCA) berechnet. Weiterhin wurde die euklidische Vektorlänge (L2-Norm), also die Distanz der verschiedenen Punkte im Koordinatensystem, an den beiden 3-dimensionalen Datensätzen berechnet. Diese beiden Maßnahmen konnten eine Dimensionsreduktion der beiden Datensammlungen ermöglichen, sodass statt 6 nun 4 Dimensionen vorlagen, was die weitere Berechnung ermöglicht, da hierüber bestimmte Attribute entfernt werden konnten, welche für den weiteren Prozess ohne größere Relevanz sind. Als nächstes erfolgte die Berechnung der Werte, welche schließlich als

Richtgrößen für das Modell dienen sollen:

- die Summe der Signale
- der Mittelwert
- der mittlere Absolutwert
- die Varianz
- der Mittelwert zum Quadrat

Weiterhin wurden über die erste Ableitung die Länge der Wellenformen, der durchschnittliche Amplitudenwechsel, die Änderung der Steigungsform und die Anzahl der Überschreitung von 0 kalkuliert. Über die diskrete Fourier Transformation war es möglich ein diskretes, spezifischeres Frequenzspektrum zu erstellen. Weiterhin konnte für den Frequenzbereich hierüber die durchschnittliche Power, die gesamte Power, der Maximalwert der Frequenz, die durchschnittliche Frequenz und die Shannon Entropie ermittelt werden.

2.5.2 Modelgenerierung

Im ersten Schritt der Erstellung eines Modellkonstrukts wurden Random Forest Models als Regressions- und Klassifikationsmodell angewendet um mittels diesen Algorithmus Verhältnisse und Beziehungen zwischen den Merkmalen und den klinischen Ratings zu erlangen, welches zum jetzigen Zeitpunkt den Goldstandard in diesem Bereich darstellt. Es wurde somit untersucht wie sich die Parameter, die Eigenschaften der einzelnen Bewegungen, im Verlauf der Testung mit Bezug auf die unterschiedlichen Stimulationssettings verhalten und wie diese zu der klinischen Präsentation, orientierend an den Ratings aus der Bewertungen der Untersuchenden, stehen.

Um die Qualität des Modells zu erhöhen ist eine Optimierung des Modells möglich, was über Hyperparameter des Random Forest Algorithmus, also den Konfigurationen zur Orientierung dieses Modells, verlief. Hierbei ist noch einmal hervorzuheben, das eine reduzierte Anzahl an Dimensionen vorlag, 4 statt 6, was einen zeitökonomischen Vorteil gebracht hat. Für das weitere Vorgehen wurde die Methode der Gittersuche verwendet. Über dieses Vorgehen wurden aus den 80% des gesamten Datensatzes, welche als Trainingsdaten dienen, die optimalen Hyperparameter herausgefiltert.

Zunächst wurde eine Random Forest Regression der klinischen Ratings für Diadochokinese, Rigor und Tapping auf die IMU Merkmale der einzelnen motorischen Aufgaben übertragen, um die Verhältnisbeziehung zwischen den Daten der klinisch motorischen Präsentation und den Daten des myoGesture-Armbandes, welche letztlich aufgezeichnet wurden, zu modellieren. In einem weiteren Schritt wurde diese Anwendung der Regression mittels Random Forest Models für die Vorhersage der optimalen Elektroden-Einstellungen basierend auf den zuvor bestimmten IMU-

Merkmalen, aus allen motorischen Aufgaben, genutzt. Hierbei wurde berücksichtigt, dass zwei Parameter der Elektrodeneinstellung eine Relevanz für die vorliegende Untersuchung hatten, da nur diese differenziert untersucht und verändert wurden: die prozentuale Stärke der einzelnen Elektrodenkontakte und die jeweilige Stimulationsintensität in mA. Für die Vorhersage der relativen Stimulationsstärke wurden die Merkmalswerte umgekehrt nach der Stimulationsintensität gewichtet, um Unterschiede zwischen den Proband:innen zu korrigieren.

2.5.3 Modelvalidierung

Als finalen Punkt dieses dreischrittigen Vorgehens ist es nun wichtig gewesen das Model, welches wir im vorherigen Abschnitt für die Vorhersage von klinischen Ratings anhand der IMU-Merkmale, die über das Armband aufgezeichnet wurden, erstellt haben, zu validieren und zu prüfen. Die Frage war, ob das Model unter differentiellen Vergleichsbereichen eine Annäherung an die reale Klinik schaffen könnte.

Für die Generierung des Algorithmus und des Models wurden 80% des vorliegenden Datensatzes genutzt, wodurch konsequenterweise zu schließen ist, dass 20% der Daten noch nicht verarbeitet waren. Dieser Anteil wurde in diesem Schritt der Validierung relevant, indem das Random Forest Model an diesen 20% noch nicht bearbeiteten Daten geprüft wurde.

Die vorhergesagten Ratingwerte durch das Modell wurden kontinuierlich mit den realen Rating Werten, also den Werten aus der klinischen Beurteilung, anhand der linearen nicht-parametrischen Spearman'schen Rangkorrelations Koeffizienten bewertet, damit der Zusammenhang quantitativ beschrieben werden konnte.

Für die THS-Amplitudeneinstellung und ihre Validierung sind drei verschiedene Methoden angewendet worden.

Als erstes ist, wie bei den klinischen Ratings, für die Beurteilung der Korrelation, die Spearman'sche Rangkorrelation zwischen den echten und den vorhergesagten Prozentwerten der 8 verfügbaren Elektrodenkontakte errechnet worden.

Zweitens ist ein kompletter Satz an Stimulationsparametern für einzelne Subjekte errechnet worden, welches zufällig einen kompletten noch nicht bearbeiteten Datensatz an Aufgaben und Elektroden im Testsatz enthielt. Der Testsatz schloss 24 von den 32 Patienten mit ein.

Weiterhin wurde die Distanz (L2- Norm) der vorhergesagten Werte zu den wahren Stimulationswerten, welche vom Untersucher bestimmt wurden, berechnet.

Diese Relation zwischen vorhergesagten Einstellungsparametern und den klinisch bestimmten Einstellungsparametern wurden folgend in Relation zu einem simulierten

Beispiel von 1000 zufällig generierten Stimulationseinstellungen gebracht. Hierfür simulierten wir relative Stimulationsintensitäten durch die Generierung von Parametern aus einer zufälligen Gleichverteilung mit der Limitierung der Stimulationsprozentwerte, dass die Summe pro Hemisphäre, so wie in den Messungen, 100 Prozent ergibt. Die absoluten Stimulationsamplituden wurden anhand zufällig simulierter Werte aus allen Stimulationswerten, welche aus dem Random Forest Model für alle Patient:innen und jede Elektrode generiert worden waren, gewählt.

Im letzten Schritt der Modelvalidierung erfolgte ein Vergleich der Volume of tissue activated (VTA). Der Vergleich der Bilder erfolgte zwischen den VTAs die den echten Satz der THS-Parameter repräsentieren, jenen die aus den Parametern aus unserem Model zu reproduzieren waren und bis zu 500 simulierten VTAs, welche von zufälligen Stimulationswerten für jeden der 24 Patient:innen aus dem im zweiten Schritt erstellten Testsatz generiert wurden.

VTAs sind spezifisch markierte Areale in den bildgebenden Materialien, die peri-interventionell (im Rahmen der THS-Therapie) erstellt werden. Diese spezifischen Markierungen wurden durch die frei erhältliche lead-dbs toolbox generiert, was orientierend schon vorbeschrieben wurde [30]. Die lead-dbs toolbox ist ein öffentlich zugängliches Programm, was MATLAB- basiert ist, über welches Elektroden rekonstruiert werden können. Für die Erstellung der VTAs war es notwendig die präoperativen MRT- und die postoperativen CT-Bilder zu koregistrieren. Weiterfortführend wurden die VTAs durch das Nutzen einer Finite-Elemente Methode projiziert [40]. Die Finite-Elemente Methode ist ein etabliertes Verfahren für die Visualisierung des elektrischen Feldes als VTA um Wirkungen und Nebenwirkungen der Stimulation, sowie auch den Einflussbereich dieser nachvollziehen zu können [56].

Da die möglichen VTA-Simulationen ohne Maßgaben eine hohe Anzahl einnehmen würden, sind nur diejenigen Simulationen gelaufen, bei denen eine Stimulation $>0,5$ mA vorlag. Außerdem berechneten wir, um das Maß für die Übereinstimmung der VTAs zu bestimmen, den Dice-Koeffizienten, welches auf der Basis der dreidimensionalen Matrizen der aktivierten Gewebe erstellt wurde. Anhand dieser ist es dann letztlich möglich eine quantitative Aussage über die Überlappung des visuell dargestellten elektrischen Feldes zu treffen.

3 Ergebnisse

Analog zu der Auswertung der Daten aus den Messungen, werden die Ergebnisse aus der Analyse ebenfalls in drei Abschnitte unterteilt. Diese werden im Rahmen der

Fragestellung interpretiert. nämlich:

Inwieweit lassen sich Vorhersagen von klinischen Bewegungsparametern und THS-Einstellungen anhand der IMU-Daten von kommerziell erhältlichen Bewegungssensoren treffen? Wie stehen die vorhergesagten Parameter zu den konventionell ermittelten Parametern zueinander und wie vergleichbar sind diese?

3.1 Demographische und Klinische Daten

n	32
mean age (SD)	58.21 (7.96)
n female (%)	10 (31.2)
years of disease_duration mean (SD)	10.63 (4.63)
mean updrs pre (SD)	38.69 (16.82)
mean updrs post (SD)	14.20 (8.47)
mean ledd in mg (SD)	535.33 (380.40)
mean amplitude left (SD)	2.08 (0.87)
mean amplitude right (SD)	1.84 (0.70)
mean active contacts left STN pre (SD)	3.03 (1.20)
mean active contacts right STN pre (SD)	3.34 (1.29)
mean active contacts left STN post (SD)	3.31 (0.97)
mean active contacts right STN post (SD)	3.44 (0.95)

[Tabelle 3] Die demographischen und klinischen Daten werden zusammenfassend dargestellt. Hierbei ist eine Übersicht der Untersuchung und Einstellungsparameter präsentiert.

3.2 Korrelation der Ratingwerte

In der Auswertung der Bewegungsdaten ging es zunächst um die Korrelation der klinischen Bewegungsratings und der IMU-Daten des Armbandes des jeweils zugehörigen Bewegungsmanövers.

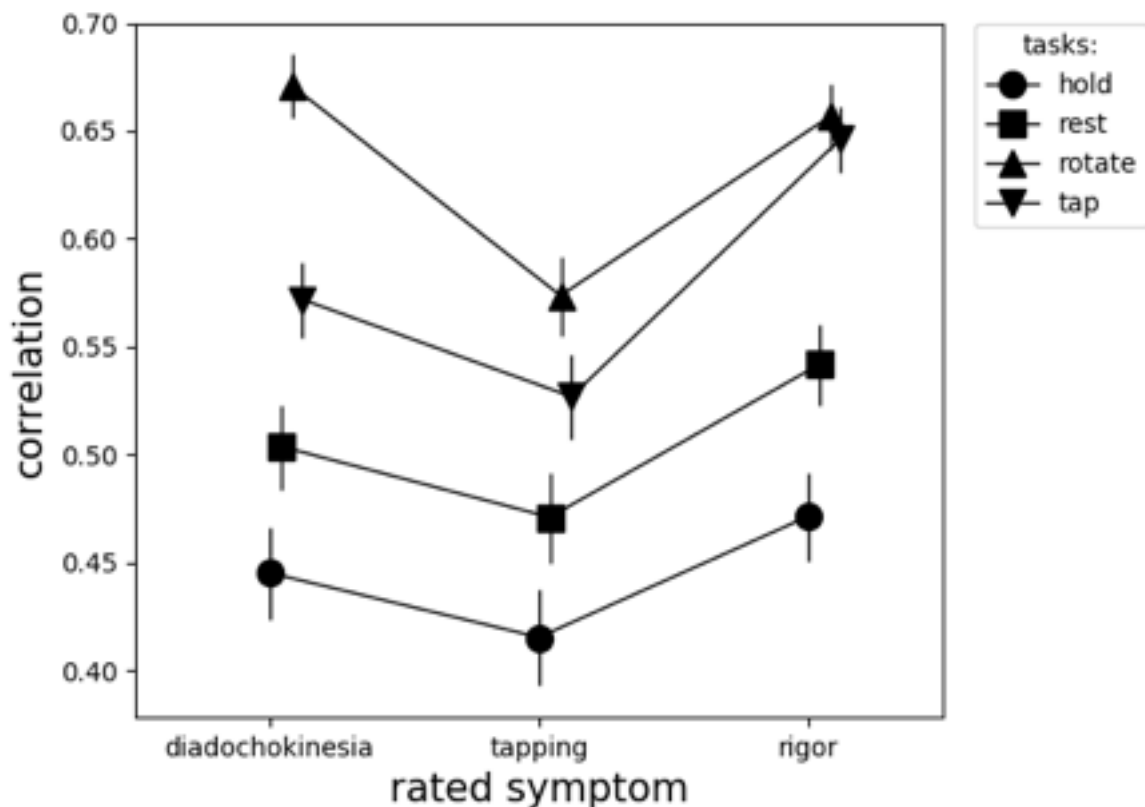
Die klinischen Bewertungsratings wurden im Protokoll bei dem dementsprechenden Elektrodenkontakt und der Stimulationsstärke während der Testung festgehalten, während die IMU-Daten in Echtzeit über das Programm gemessen und gespeichert wurden. Die Bewegungsmanöver Fingertippen, Diadochokinese, Ruhelassen und Anheben des Armes wurden dahingehend untersucht, ob aus diesen Daten, die im

Random Forest Model genutzt werden, eine signifikante Korrelation und damit auch eine Vorhersagbarkeit vorliegt. Das heißt, dass die vier Bewegungsmanöver zu den drei klinischen Maßen in Bezug gesetzt wurden, sodass eine Korrelation von 12 Teilaspekten der Untersuchung ausgearbeitet werden konnte, 4 Sätze an IMU-Daten und die 3 klinische Maße.

Hierbei hat sich gezeigt, dass die größte Korrelation mit $r=0.67$, mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2=45\%$ für das klinische Maß der Diadochokinese anhand der Anwendung der IMU-Daten der Diadochokinese im Random Forest Model vorlag.

Anhand der Bewegungsparameter die ebenfalls durch das Anwenden der Diadochokinese-Daten am Random Forest Model entstanden sind, war es möglich die klinischen Ratings für den Rigor vorherzusagen, da die Korrelation mit $r=0.66$ und einem Bestimmtheitsmaß von 43% ebenfalls in einem signifikanten Bereich vorlagen. Bei der Analyse durch IMU-Daten des Fingertippen-Manövers stellen wir fest, dass die Vorhersage anhand dieser für die klinischen Ratingwerte des Rigors ebenfalls in einem erkennbaren Maß mit $r=0.65$ und dem Bestimmtheitsmaß von $R^2=42\%$ korreliert.

Betrachten wir die Vorhersage der klinischen Maße anhand der IMU-Daten der beiden anderen Bewegungsmanöver, Ruhen-lassen und Halten, sehen wir, dass die Korrelation geringer ausfällt, als bei den schon erwähnten Punkten, jedoch sich in einem wesentlichen Bereich bewegen. Alle errechneten Korrelationen waren signifikant mit einem Signifikanzwert von $p<0.001$.



[Abbildung 14]: Korrelationen zwischen den IMU-Daten und den klinischen Ratingwerten

Alles in allem ist zu sagen, dass die Vorhersage durch das Random Forest Model anhand der Parameter der Diadochokinesie und anhand des Fingertippen die höchste Korrelation zu den klinischen Maßen aufweist, wobei die vorhergesagten Ratings weniger mit den klinischen Maßen korrelieren, jedoch weiterhin als wesentlich zu verzeichnen sind.

3.3 Korrelation der DBS-Einstellungen

Analog zu den klinischen Ratingwerten erfolgte die Vorhersage der THS-Stimulationsparameter anhand der 20% der vorliegenden IMU-Daten, die nicht für das Lernen des Algorithmus genutzt wurden und somit unbeeinflusst waren, durch das Random Forest Model. Hierbei müssen bei Betrachtung der Ergebnisse zwei Abschnitte differenziert benannt werden.

Als erstes die relativen Stimulationsstärken der jeweiligen THS-Einstellung und als zweites die absoluten Stimulationsintensitäten.

Für beide Abschnitte wurden die Spearman Korrelation angewandt um die Übereinstimmung zwischen den jeweiligen vorhergesagten Werten aus dem Model und den klinisch erarbeiteten Settings, welches nach der Testung durch den Untersucher

festgelegt wurde, zu quantifizieren.

Hierbei liegt für die relativen Stimulationswerte ein Wert von $r=0.799$ bei einem Signifikanzwert von $p < 0.001$ vor, was eine deutliche Korrelation quantitativ beschreibt.

Bei den absoluten Stimationsparametern liegt ebenfalls eine signifikante Übereinstimmung mit $r=0.681$ bei einem p-Wert von $p < 0.001$, vor.

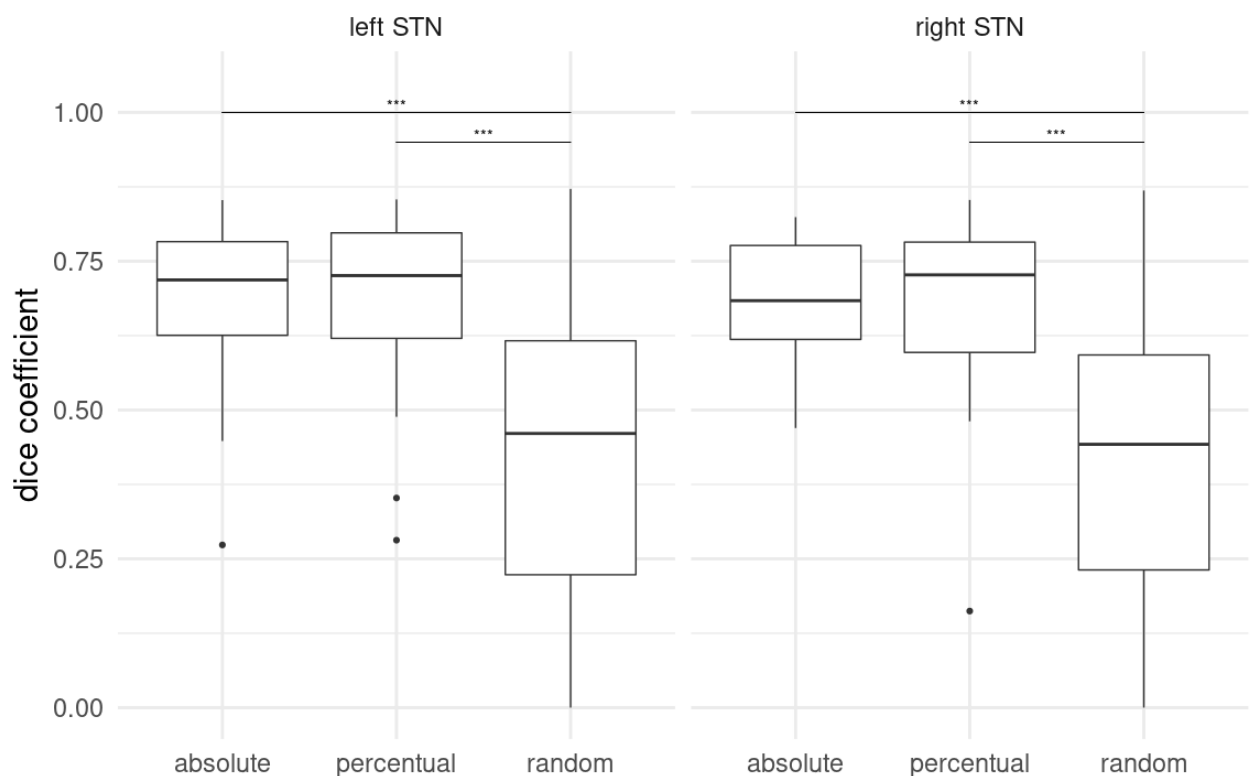
Im Vergleich der L2-Normwerte für die absoluten Stimationsparameter liegt durchschnittlich für den linken STN ein Wert von 97,5% (SD: 4,4%) und für den RSTN ein Wert von 95,1% vor. Durch diese Ermittlung der Distanz zwischen den vorhergesagten Stimulationseinstellungen zu den klinisch ermittelten Einstellungen und den zufällig generierten Parametern hat sich gezeigt, dass sich die vorhergesagten Stimulationseinstellungen eindeutig näher an den klinisch ermittelten Werten befinden. Bei der Berechnung für die relativen Einstellungswerte zeigte sich ein gleiches Muster. Der linke STN zeigt eine Annäherung der Werte von 94,6%(SD:3,9%), wobei der rechte STN ein Wert von 91,6% (SD:5,5%) aufweist.

3.4 Vergleich der VTAs

Die abschließende Untersuchung der VTAs hat die Analyse der Kongruenzen dieser mithilfe des Dice-Koeffizienten beinhaltet.

In diesem Abschnitt sind ebenfalls neben der Seitendifferenzierung der STN auch die Differenzierung zwischen den absoluten und den relativen Stimationsparametern zu erwähnen. Hierbei hat sich für die VTAs des linken STN ein Dice-Koeffizient von 0,688 (SD: 0,134) für die absoluten Werte und einen Koeffizienten von 0,689 (SD: 0,151) ergeben. Die VTA der simulierten Einstellungen im Vergleich zu den klinisch ermittelten Einstellungen mit ihren VTAs zeigte einen Koeffizienten von 0,421 (SD: 0,076) für den linken STN.

Für den rechten STN erschlossen sich aus den VTAs Koeffizienten von 0,687 (SD: 0,107) für die absoluten Werte und 0,681 (SD: 0,155) für die relativen Werte. Für den rechtsseitigen VTA bei den simulierten Variablen ergab sich der Koeffizient von 0,410 (0,065). Über die Verwendung vom Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für diese Werte wurden keine signifikanten Unterschiede untereinander festgestellt.



[Abbildung 15]: Darstellung der Kongruenz der VTAs über die Dice-Koeffizienten durch ein Boxplot. Hierbei sind die jeweiligen STNs separiert. Es liegen jeweils pro Seite drei Boxen vor, VTAs zwischen modellierten und realen Stimulationsparameter für absolute (mA), sowie prozentuale Vorhersagwerte durch das Modell und die zufällig generierten Stimulationsparameter

4 Diskussion

4.1 Ergebnisse

Die vorliegende experimentelle Arbeit zielte auf die Untersuchung eines Modells für die Konstruktion effizienter Stimulationsparameter der Tiefen Hirnstimulation bei Patient:innen mit dem idiopathischem Parkinson Syndrom ab.

Durch die nach einem spezifischen Schema orientierende Ausführung von kurzen motorischen Bewegungsübungen konnten IMU-Daten erfolgreich erhoben und systematisch sortiert werden. Das Programm inklusive das Skript sind kompatibel mit kommerziellen myoGesture-Armbänder und konnten erfolgreich die Daten der Bewegungsparameter in eine objektiv darstellbare Form transferieren.

Diese erhobenen Daten konnten in einem weiteren Ansatz über einen maschinellen Lernprozess in Zusammenhang zu den klinischen Ratingwerten, welche von erfahrenen Untersucher parallel zu den IMU-Daten bei den Bewegungen erhoben wurden, gesetzt

werden. Gezeigt wurde, dass eine signifikante Korrelation zwischen den Daten für die Diadochokinese und Fingertippen und den klinischen Ratingwerten vorlag. Somit lässt sich sagen, dass die Daten aus diesen beiden Bewegungsdaten am ehesten als Basispunkt für eine mögliche Modellkonstruktion verwendet werden können. In einem weiteren Schritt ließ sich diese Modellkonstruktion erfolgreich bilden. Aus diesem Algorithmus ließen sich die THS-Einstellungsparameter herleiten, die mit einer Übereinstimmung zu denen eines erfahrenen Untersuchers, ein gutes Ergebnis erzielen. Die Übereinstimmung konnte quantitativ, sowie auch mithilfe von bildgebenden Verfahren, bestätigt werden. Die VTAs, die in der Bildgebung durch spezifische Verfahren visuell dargestellt werden konnten, haben eine wesentliche Übereinstimmung der modellhaft konstruierten THS-Parameter und der klinischen Parameter nachweisen können.

Alles in allem lässt sich sagen, dass die nicht-invasiv erhobenen Daten dieser experimentellen Arbeit eine gute Grundlage für Algorithmen und Modelle bilden, welche für die Konstruktion von THS-Stimulationsparameter dienen könnte.

4.2 Monitoring

Mit einer steigenden Inzidenz der Morbus Parkinson Erkrankung und der Vorhersage einer weiteren Steigerung dieser [96] ist davon auszugehen, dass für die Aufrechterhaltung der Qualität in der Behandlung ein erhöhtes Aufkommen der Ressourcen im Gesundheitssystem notwendig ist und zukünftig weiterhin sein wird. Wird die stetig steigende Altersstruktur in Deutschland berücksichtigt [97] ist zu sagen, dass die Belastung progressiv ist. Weiterhin ist es bei einer neurodegenerativen Erkrankung wie dem iPS essentiell ein engmaschiges Therapiekonzept mit einer integrierten Komplexbehandlung auszuführen. Voraussetzung hierfür ist neben der rechtzeitigen und umfassenden Erstdiagnostik ein kontinuierliches Monitoring der Patient:innen.

Eine Säule solch einer Stuserhebung stellt der Bericht der Patient:innen dar. Patient:innen geben subjektive Rückmeldungen bezüglich ihrer Symptomatik, den Erfolg der Therapie, den Allgemeinzustand und weiteren Aspekten im Rahmen der Therapie. Dies ist sowohl für die medikamentöse, als auch für die nicht-medikamentöse Therapie von Bedeutung. Die Tiefe Hirnstimulation ist auch hier ein wichtiger Punkt, der einer engmaschigen Überwachung und Therapiekontrolle bedarf.

Als invasive Therapiemaßnahme wird bei der Evaluation der THS sowohl das subjektive Empfinden der Patient:innen, aber auch objektive Daten herangezogen. Das objektive Monitoring der Parkinson Patient:innen stellt bei der Komplexität des

Krankheitsbildes eine Herausforderung dar. Betrachtet man die Tatsache, dass viele der Symptome aus dem nicht-motorischen Bereich mit dem besseren Verständnis der Erkrankung klinisch fassbar werden [98], wird es deutlich, dass es mit dieser Addition innerhalb des Symptomkomplexes weiter diffiziler wird eine objektive Statuserhebung zu bekommen. Obwohl auch bei der THS ein Einfluss auf solche Aspekte erfolgt [99], stellen nichtsdestotrotz die motorischen Symptome, hier vor allem die Kardinalsymptome Bradykinese, Tremor und Rigor, weiterhin die größten Therapiezielpunkte dar. Zum einen führt das Einbringen mehrerer Variablen, über die klinische Beurteilung der Kardinalsymptome hinaus, der klinischen Evaluation der Patient:innen zu einer differenzierteren und individuell angepassten Statuserhebung. Zum anderen steigt jedoch die Verwendung von Ressourcen, was in der Berücksichtigung von ökonomischen Aspekten eine erhebliche Bedeutung hat. Somit besitzt ein objektives Monitoring eine tragende Rolle.

4.3 Die IMU-Datenerfassung

Die für diese experimentelle Untersuchung entwickelte Software [100] ist ein einfaches und übersichtliches Instrument für die Generierung von IMU-Daten aus der Motorik der Proband:innen. Es hat sich in den 32 Messungen gezeigt, dass über kommerziell erhältliche Sensoren (myoGesture-Armband) eine zuverlässige Aufnahme der Daten möglich ist. Das Verwenden von Armbändern und IMU in der Forschung der Parkinson Erkrankung ist ein oft verwendetes Mittel um objektive Daten aus der motorischen Präsentation der Patient:innen zu generieren. So wurden solche Geräte auch für einen längeren Zeitraum zur Registrierung der Klinik bei Parkinson Patient:innen verwendet [1011]. Untersuchungen mit diesen Methoden stehen nicht nur im Rahmen von kontrollierten, beobachteten Settings zur Verfügung, sondern auch für Alltagssituationen [102]. Weitere Untersuchungen und Quantifizierungen von Bewegungsstörungen von Parkinson Kranken mithilfe von kabellosen Geräten wie Armbänder mit integrierten Sensoren bekräftigen unseren Ansatz [103]. Die myoGesture-Armbänder lagen zweifach vor und konnten problemlos über das Stromnetz aufgeladen werden. Aufgrund der materiellen Konstruktion des Armbandes ergab sich durch die mechanische Reibung und Beanspruchung am Arm der Proband:innen keine Positionsänderungen und keine Beschwerden seitens der gemessenen Position in Bezug auf Engegefühl, Schmerzen und weitere. Diese einfache Handhabung der Geräte stellt unter Berücksichtigung von einer möglichen zukünftigen Nutzung im Alltag einen großen Vorteil. Ergänzend lässt sich die Verbindung mit weiteren Geräten für die Datenaufnahme über Bluetooth zeiteffizient ausführen.

4.4 Die Software und das Skript

Der standardisierte Plan für die Testungen konnte vor Beginn der Untersuchungen (Dezember 2019) fertiggestellt werden, sodass es zu keinen Abweichungen kam. Es hat sich gezeigt, dass die Nutzung dieser Software für die motorische Prüfung als klinisches Instrument durchführbar und konsistent ist. Abgesehen von Testung Nr. 2 und Nr. 17 mussten keine Korrektur-Programmierungen erfolgen. Für diese Fälle musste eine Überarbeitung seitens eines erfahrenen Untersuchers und Programmierers (D.P.) durchgeführt werden, was jedoch auf die Diversität der Nutzung des Computers im klinischen Alltag zurückzuführen war. Die jeweiligen Fehlermeldungen haben nicht das Skript oder den generellen Ablauf tangiert. Das Nutzen von Software und der computerbasierten Untersuchung, sowie der computergestützten Objektivierung von Bewegungsstörungen nimmt einen immer größer werden Teil in der klinischen Praxis ein. Klinische Untersucher:innen können mithilfe von Computerprogrammen immer mehr eine weitere Dimension, über das Festsetzen von festgelegten Skalen und Scores (z.B. MDS UPDRS-Score) hinausgehend bei der Diagnostik und der Bewertung von Symptomen des iPS nehmen, sodass eine noch genauere Einordnung der klinischen Präsentation und dessen Bewertung stattfinden kann. Konsequenterweise ist somit den Untersucher:innen eine weitere Vorlage gegeben anhand bestimmter Parameter die Intervention, in dem Fall der vorliegenden Arbeit der Elektrodeneinstellung, besser vergleichen und effizienter anpassen zu können.

Für die vorliegende Arbeit wurde eine Reihe von Software genutzt, welche ihre Anwendungen nicht nur in der Analyse und der statistischen Auswertung der Daten gefunden hatten, sondern einen zentralen Teil bei der Messung gespielt hatten und einen notwendigen Pfeiler der Untersuchung darstellten.

Die verwendete Software (Python Version 3.6) und das verwendete Skript [100] an sich sind öffentlich zugängliche Mittel, was die Möglichkeit für die freie Nutzung gewährleistet. Dadurch wäre es auch für kleinere Zentren ohne weiterführenden Informatikkenntnisse möglich, diese zu nutzen. Aufgrund der Digitalisierung ist ein Austausch auf einer weiteren Ebene möglich, was einen Vorteil für die Patientenversorgung, speziell bei entstehenden Komplikationen und Problemen, gibt. Vorausgesetzt werden jedoch Untersucher:innen, die eine notwendige Erfahrung und Expertise in der Nutzung und Bewertung von der THS und seiner Effekte besitzen. Zusätzlich muss eine Organisation und Planung der weiteren Nachsorge gewährleistet sein.

4.5 Die Experimente

Die experimentelle Untersuchung lief nach einem festen Schema. Hierbei hat sich ein standardisierter Ablauf etabliert, wobei Auffälligkeiten und Abweichungen notiert und so bei der Abschlussbewertung mit einbezogen haben. Mit einer durchschnittlichen Untersuchungsdauer von 5 Stunden stellten die Experimente eine Belastung für Untersucher:innen und Patient:innen dar. Als Doktorand war es möglich ohne Unterbrechungen dem Ablauf zu folgen. Die Testungen liefen in verschiedenen Räumen ab, da ein einheitlicher Raum für alle 32 Messungen in der neurologischen Klinik, aufgrund der weitergeführten Patientenversorgung nicht möglich war. Innerhalb einer Messung erfolgte kein Wechsel des räumlichen Settings, sodass dahingehend gesagt werden kann, dass es zu keiner Beeinflussung der Ergebnisse innerhalb des Testzeitpunktes gekommen ist. 19 Messungen fanden im Okkulomotoriklabor des Klinikums statt, 5 Messungen im Patientenzimmer, mit einer Umstrukturierung dieser für die Messung, und 8 Messungen fanden in einem speziell für Parkinson-Untersuchungen hergerichteten Raum (PANAMA-Raum) in der Funktionsabteilung der Klinik statt. Unterschiede im räumlichen Setting waren zu registrieren. Während das Patientenzimmer und der PANAMA-Raum Fenster besaßen, war das Labor für die Messungen der Okkulomotorik ohne Fenster. Von 3 Patient:innen wurde rückgemeldet, dass dies nach 2 h Messung eine Belastung darstellt. Bei der Berücksichtigung der ab dem Zeitpunkt erfolgten Ergebnisse könnte dies eine Limitierung darstellen, weil das Verfahren trotz der objektiven Messungen eine Abhängigkeit von der Compliance vorweist.

Unter Berücksichtigung der realen klinischen Situation ist zu sagen, dass eine solche Untersuchung in dieser Form für Mitarbeiter:innen aus dem ärztlichen Dienst ein erschwerendes Programm darstellt. Dies liegt hauptsächlich am Zeitaufwand von mind. 4-5 h und der Tatsache, dass während der Testung eine hohe Konzentration benötigt wird, was ein Fehlen von Unterbrechungen voraussetzt. Auch eine Gesprächsführung, unabhängig von den Fragen bezüglich Missempfindungen oder einer Sprachverschlechterung, stellten ein Hindernis für die Konzentration der Patient:innen dar und damit eine potenzielle externe Beeinflussung der Ergebnisse. Aus diesem Grund erfolgte eine strikte Vermeidung der Kommunikation außerhalb des Schemas. Für Patient:innen hingegen kommen mehrere Faktoren in Betracht. Zum einen stellt das Ausbleiben der Medikation am Testtag mit einer Aggravierung der Symptomatik eine Belastung dar, zum anderen spielen die Zeitdauer und damit konsequenterweise die Dauer des weitergeführten medikamentösen OFF-Zustand eine große Rolle. Diese

Faktoren sind sowohl eine psychische, als auch physische Belastung der Proband:innen und müssen in der Interpretation der Ergebnisse als limitierende Faktoren gekennzeichnet werden. Auf der einen Seite haben wir durch den medikamentösen OFF-Status eine gute Voraussetzung für die isolierte Beurteilung der THS-Effekte, auf der anderen Seite ist es nicht möglich im Rahmen der Untersuchung die Wechselwirkung der Stimulation und der Medikamente zu schaffen, was einen limitierenden Faktor darstellt. Für Patient:innen ist es von außer ordentlichem Interesse, wie die neue Stimulationseinstellung mit der Einnahme der Medikamente wirkt, sodass auf die Nachsorge ein besonderes Augenmerk gelegt werden muss. Somit ist es wichtig in zukünftigen Untersuchungen weitere Interaktionen zwischen der elektrischen Stimulation und der Pharmakodynamik von Parkinson-Medikamenten zu untersuchen wie dies schon in einigen Studien beschrieben wurde [104]. Pausen wurden standardisiert in den Testablauf integriert. Nach dem Seitenwechsel der Elektroden erfolgte eine Pause von 30 Minuten, wo die Patient:innen auf die Station gehen konnten und sich verpflegen konnten. Diese haben zwar eine Konzentrationssteigerung für die weitere Hälfte der Untersuchung erreicht, führte aber auch zu einer Verzögerung des Ablaufes. Bei 4 Patient:innen mussten 2 weitere Pausen (bei Elektrodenkontaktwechsel 4 auf 5 bzw. von 12 auf 13) eingelegt werden. Langfristig gesehen ist es schwierig solch eine voluminöse und detaillierte Testung von verschiedenen Einstellungsmodi der Elektroden bei THS-Patient:innen im klinischen Alltag zu realisieren.

Somatische Auffälligkeiten während der Untersuchung stellten Begleiterscheinungen während der Testung dar, die sowohl zum Teil seitens des Untersuchenden beobachtet wurden, als auch durch die Proband:innen selbstständig nach der Testeinheit berichtet worden sind. 14 Patient:innen berichteten von stärkeren Schwitzattacken, unabhängig von der Raumtemperatur. Die Hyperhidrosis wird als autonome Dysregulation im Rahmen der Parkinson Erkrankung verstanden, sodass es naheliegt, dass die Attacken während der Testung der Grunderkrankung zugeschrieben werden. Verschiedene Studien beschreiben auch einen möglichen positiven Effekt der THS auf die Hyperhidrosis [105,106]. Somit ist es schwierig, wie auch bei weiteren Begleiterscheinungen, eine Differenzierung zwischen Nebenwirkungen der Stimulation und Symptomen der Grunderkrankung zu differenzieren. 8 Patient:innen haben über Kopfschmerzen berichtet und 23 Patient:innen über eintretende Müdigkeit. Dieser Erschöpfungszustand, Fatigue, wurde vor allem nach der Pause seitens der Patient:innen bei der Testung des rechten STN wahrgenommen. Die Fatigue an sich wird als eine häufige Nebenwirkung nach der THS-Implantation angesehen [107], wobei Studien bei

einer bilateralen STN-Stimulation einen positiven Effekt auf diesen beschreiben [108]. Sprechstörung sind als Folge von einer tetanischen Kontraktionsserie der fazialen Muskulatur möglich. Dies waren bei 4 von 32 Patient:innen der Fall. Durch die folgende Herabsetzung der Amplitudenstärke konnte dies bei allen 4 reversibel aufgehoben werden. All diese Komponenten haben einen Einfluss auf die Messung gehabt, sodass diese bei der Diskussion beachtet werden müssen. Die Armbänder selber wurden von den Proband:innen als angenehm wahrgenommen. Alle 32 Menschen empfanden das Tragen eines externen Sensors am Unterarm als nicht hinderlich und berichteten über keine Schmerzen, Engegefühl oder weitere Einschränkungen. Bei möglichen Einschränkungen und Beschwerden seitens der Proband:innen stellt es sich als schwierig heraus zwischen THS-Nebenwirkungen und Parkinson-Symptomen zu unterscheiden. Durch die Belastung und Konzentration der Patient:innen auf die auszuführenden motorischen Aufgaben ist es zusätzlich erschwerend, da die Symptome sich aggravierend und stärker klinisch präsent werden. Mit der Entwicklung des direktionalen Stimulationssystems hat sich jedoch ein größeres therapeutisches Fenster aufgetan, was die Vermeidung von Begleiterscheinungen im kurz- und mittelfristigen Zeitraum schafft [109]. In der vorliegenden Arbeit ist es nicht möglich gewesen einen Vergleich der Begleiterscheinungen zwischen den diversen möglichen Modellen zu erfassen, da bei allen Patient:innen das gleiche Modell mit dem gleichen System verwendet wurde. Weitere Untersuchungen mit Fokus auf den Nebenwirkungen der bilateralen STN-Stimulation und den möglichen Begleiterscheinungen, vor allem auf der langfristigen Ebene, sollten erfolgen, damit eine Aussage getroffen werden kann. Hierbei wäre es besonders wichtig eine Differenzierung zwischen nicht-motorischen Nebenwirkungen der Stimulation an sich und den isolierten nicht-motorischen Symptomen der Erkrankung zu schaffen.

Im Hinblick auf den Testablauf ist zu sagen, dass eine nicht zeitökonomische, aber effektive, nicht invasive und kostengünstige Methode vorliegt um verschiedene Elektrodeneinstellungen zu untersuchen. Die über das Programm untersuchten Bewegungen stellen unter anderem wichtige Symptome dar, sodass von einer für die Klinik adäquaten Repräsentation zu reden ist. Die Bewegung der Rotation für die Untersuchung der Diadochokinese, das Fingertippen und die Elevation des Armes sind Bewegungen die bei symptomatischen Parkinson-Patient:innen klinisch auffällig wären, sodass auch eine Registrierung über das Armband und die Umwandlung in IMU-Daten als realisierbar und pragmatisch angesehen werden kann. Weitere Symptome wie die Bradykinese wurden ebenfalls erfolgreich als Messkomponente genutzt [110,111].

Neben der Erfassung von Bewegungsstörungen in den oberen Extremitäten gibt es multiple Ansätze die Symptomatik objektiv zu erfassen. Ergänzend zu der Bewertung mittels eines definierten Scores gibt es über verschiedene Geräte u.a. Smartphones die Möglichkeit das Gangbild der Patient:innen zu objektivieren [112]. Hierbei wird auch das Gleichgewicht der Patient:innen registriert. Diese Möglichkeiten bieten auch die Grundfunktionen von moderner Softwares der neuen Smartphones, sodass keine ergänzende Applikation hinzugefügt werden muss. Wenn in Betracht gezogen wird, dass die Nutzung von mobilen Endgeräten ein fester Teil des Alltags in der Gesellschaft geworden ist, ist es möglich zu sagen, dass die Integration solcher Messinstrumente in mobile Endgeräte eine Elevation der Lebensqualität bedeuten kann. Sie wären in der Lage unabhängig von ärztlichen Vorstellungen eine Verschlechterung oder Verbesserung von Aspekten ihrer Krankheit selbstständig zu detektieren.

Selbstverständlich sind nicht alle Parkinson-Patient:innen im gleichen Ausmaß an den motorischen Symptomen der Extremitäten betroffen. Aus diesem Grund wäre es wichtig alternative Monitoring-Methoden für Symptome, die über die Kardinalsymptome hinausgehen, bereitzustellen. In unserer Arbeit wurde neben den Bewegungen auch auf die Sprachfähigkeit der Patient:innen eingegangen und diese ebenfalls klinisch bewertet. Möglichkeiten eine nicht-invasive Methode für die Registrierung möglicher Sprachverschlechterungen zu finden wurden in mehreren Untersuchungen näher beleuchtet [113,114]. Diese unterschiedlichen Fokussierungen der Symptom-Quantifizierungen sind als positiv zu werten und sollten nicht als ein Ersatz, sondern als Ergänzung gesehen werden. Vor dem Hintergrund, dass die individuellen Parkinson-Patient:innen einen eigenen Komplex und eine eigene Krankheitskonstellation besitzen, sind diverse Instrumente für unterschiedliche klinische Typen nur eine Bereicherung der Diagnostik und Weiterbehandlung. Sie sollten als Komplementierung für die Erfassung der Erkrankten angesehen werden. Dazu gehört auch die Nutzung von Kommunikationsmöglichkeiten mithilfe von virtuellen Videogesprächen. Im Rahmen der COVID-19 Pandemie sind solche Möglichkeiten relevanter als zuvor. Für die Einstellungen von Patient:innen wurden diese schon erfolgreich erprobt [115,116].

Parkinson-Patient:innen, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden, könnten möglicherweise über virtuelle Kommunikation mit dem jeweiligen Untersucher eine Verringerung der Klinikbesuch-Frequenz erreichen. Dies könnte bei einer vergleichsweise stärkeren Symptomatik von Vorteil sein.

Alles in allem ist zu sagen, dass das iPS als neurodegenerative Erkrankung charakterisiert ist durch ein Fortschreiten der Erkrankung, sodass eine engmaschige Kontrolle und Behandlung

essentiell ist. Hierfür können individuell stark ausgeprägte Symptome als Monitoring genutzt werden, sodass es möglich ist den Verlauf nachzuvollziehen. Für dieses Vorhaben können die Kardinalsymptome genutzt werden, wie in der vorliegenden Arbeit. Es können aber auch weitere klinische Phänomene in den Fokus gesetzt werden, wie die Bradykinese, das Gangbild oder die Sprachfähigkeit. In der heutigen Zeit können darüber hinaus, neben für den primär medizinischen Zweck genutzten Geräten, auch Alltagsgerätschaften wie Smartphones oder Smartwatches genutzt werden. Diese können Bewegungsdaten registrieren, verarbeiten und bewerten. Dementsprechend wären Patient:innen in der Lage selbstständig ihre klinische Situation objektiv zu messen und engmaschig zu verfolgen, was positiv auf die Compliance wirkt. Der fortschreitende Charakter der Erkrankung und die dementsprechende Therapie mit der THS bedarf der regelmäßigen Bewertung und Neuadjustierung dieser.

4.6 Die IMU-Daten und Biomarker der THS

Für die Umstellung und Anpassung der Therapie bedarf es objektiver Messparameter.

Zwar ist die Implantation im STN stereotaktisch gesteuert und geschieht mit der höchstmöglichen Präzision, die Stimulationseffekte jedoch, ob akut oder chronisch, sind nicht immer identisch und weisen Differenzen auf. So können Trajektorieplanungen und Bildgebungen, prä- und intraoperativ, zwar eine Vorhersage möglicher Wirkungen und Begleiterscheinungen zulassen, die Anpassung und Adjustierung an den jeweiligen Individuen ist aber nicht vermeidbar. Zum jetzigen Zeitpunkt ist es klinische Routine, dass Patient:innen mit einer THS-Therapie regelmäßig vorstellig werden und die Stimulationsparameter der vorliegenden Symptomatik angepasst werden. Dies ist, wie schon erwähnt, sowohl für Untersucher:innen, als auch für Patient:innen ein belastendes Unterfangen. Die Betroffenen durchlaufen verschiedene motorische Bewegungen in einem langwierigen Prozess, in dem die richtige Stimulation titriert wird.

Dementsprechend ist es von außerordentlichem Interesse mittels moderner Messinstrumente, wie Sensoren an den Extremitäten objektiv fassbare Daten zu erheben, die den aktuellen Zustand wiedergeben.

Über die mit den am Unterarm getragenen Sensoren gemessenen IMU-Daten ließen sich spezifische Parameter extrahieren. Diese basierten auf dreidimensionalen Winkelgeschwindigkeiten und Linearbeschleunigungen. Aus dieser Methode hat sich herausgestellt, dass diese Daten zuverlässig sind und in Echtzeit übertragen werden können. Diese Tatsache spielt eine Rolle, wenn Daten auf weitere Programme und Geräte für die weitere Verarbeitung übertragen werden müssen, wie im Fall der vorliegenden Arbeit auf den Computer. Parameter lassen sich darüber hinaus über

verschiedene Wege erfassen. Unsere Methode zeigt eine postoperative Möglichkeit, wobei auch intraoperative Messungen möglich sind, so auch kortikale und motorisch evozierte Potenziale [117]. Dieses würde die intraoperative Implantation mit der funktionellen Bildgebung und funktionellen Untersuchungen intraoperativ ergänzen. Weiterhin würde unser Vorgehen schließlich auch zur Herausarbeitung von objektiven Parametern, auch Biomarker genannt, genutzt werden. Die Biomarker können somit über externe Sensoren (myoGesture-Armband), intraoperativen Messungen (kortikale Potenziale) oder auch direkt im Bereich der Stammganglien, genauer direkt am STN, erfasst werden, wie es Feldmann et. al. [118] postulieren. Im Bereich des STN können beta-band-Aktivitäten gemessen werden, die bei einer Verringerung eine Verbesserung der Motorik mit sich bringen. Die Aktivität des STN in Zusammenhang mit beta-band Oszillationen (13-30 Hz), steht seit längerem unter dem Verdacht der Treiber der motorischen Symptome des iPS zu sein, weshalb es naheliegend ist diese Aktivität als möglichen Biomarker zu untersuchen. Weiterführende Untersuchungen jedoch haben diese Aussage geschwächt und sehen in den beta-band Oszillationen einen Teil des pathophysiologischen Prozesses [119]. Zusätzlich kann nicht davon ausgegangen werden, dass eine pauschale Ursache-Wirkungs-Beziehung vorliegt. Es liegen Untersuchungen vor, die postulieren, dass jeder Patient mit M.Parkinson seinen eigenen elektrischen „Rhythmus“ besitzt [120]. Inwieweit letztlich diese Frequenzen und elektrische Ladungen zeitlich zu der Motorik und den Symptomen stehen ist ebenfalls Gegenstand der aktuellen Forschung [121]. Durch die Bestätigung dieses Prozesses, wäre es möglich eine Intervention über die Stimulation zu erreichen, bevor die Patient:innen subjektiv symptomatisch die Pathophysiologie wahrnehmen. Dies bedeutet, dass jedes Individuum mit einem iPS sein eigenes Spektrum an lokalen Feldpotenzialen (kurz:LFP) im Bereich der Basalganglien, genauer dem STN, besitzt. Aus dieser Tatsache resultierend ist es schwierig pauschal eine Suppression dieser Oszillationen herbeizuführen. Lokale Feldpotentiale sind zwar interindividuell variabel, vollziehen jedoch mit der klinischen Symptomatik, gemessen am UPDRS-III Score eine Veränderung bei einer Stimulation, was es jedoch als optionale Biomarker dastehen lässt [122,123]. Dieser Grundgedanke befindet sich einen Schritt vor dem Ansatz der vorliegenden Arbeit. Während die STN-Aktivität als objektiver Parameter elektrophysiologisch untersucht und als Orientierung für etwaige Modulationen genutzt wird, werden objektive Parameter aus der klinisch motorischen Situation der Patient:innen gewonnen. Hierbei liegt der Fokus auf der jeweiligen möglichen Symptomatik der Pathophysiologie und auf der Aktivität auf der neuronalen Ebene an sich, wie der beta-band-Oszillation. Beide Ansätze würden für die

Betroffene eine deutliche Erhöhung der Lebensqualität bedeuten, denn ob intrazerebral an den elektrischen Aktivitäten oder über externe Sensoren, in beiden Fällen wären Vorstellungen bei dem Behandelnden nicht in den zum jetzigen Zeitpunkt stattfinden hohen Frequenzen notwendig.

4.7 Bildgebung und THS-Programmierung

Aufgrund der Verbesserung funktionell bildgebender Verfahren, sowie der spezifischeren und differenzierteren Darstellung zerebraler Strukturen, sind diese Methoden für die Konfiguration der Stimulationselektroden immer relevanter. Über fMRT-Bildgebungen können Stimulationswirkungen nachvollzogen werden, sodass über diese in Kombination mit maschinellen Lernmethoden die Generierung von objektiven Biomarkern möglich ist [124]. Solch eine ähnliches Konstrukt, dem Nutzen von maschinellen Lernsystemen, wurde auch in der vorliegenden Arbeit verwendet, sodass unser Vorgehen bekräftigt wird. Ohne den Zwischenschritt der Bestimmung von Biomarkern und der Generierung von Algorithmen, wurden ebenfalls Stimationsparameter definiert. Hierbei wurden kommerziell erhältliche Programme wie das GuideXT™ genutzt [11]. Es hat sich herausgestellt, dass die Einstellung bei einer Programmierung des Systems anhand der MRT/CT-Bilder nicht weniger effektiv war, als bei einer konventionellen Programmierung anhand der Symptomatik. Mit den Bildern ist jedoch eine Reduktion der benötigten Ressourcen zu verzeichnen. Solch eine Einstellung erfolgt innerhalb kurzer Zeit ohne eine Titrierung der Einstellung anhand langwieriger und für die Patient:innen anspruchsvollen Testungen. Solche an der Anatomie orientierenden Einstellungen zeigen zeitsparende Programmierungen, die für die zukünftige Behandlung vielversprechend sind [125]. Nichtsdestotrotz ist es nicht zu vernachlässigen, dass diese Systeme erfahrene Untersucher:innen voraussetzen. Darüber hinaus werden moderne radiologische Geräte für die Etablierung der Programmierungen benötigt, die vorrangig in größeren Zentren vorliegen, nicht jedoch in ländlichen Gebieten und global gesehen auch nicht in Entwicklung befindlichen Regionen. Dementsprechend ist es möglich zu sagen, dass diese Konzepte der Programmierung den größeren Zentren zum jetzigen Zeitpunkt exklusiv vorbehalten sind. Zusammenfassend ist zu sagen, dass intensive Forschung im Bereich der Objektivierung und der effizienten Nutzung von Ressourcen bei der Programmierung der THS-Systeme vorliegen. Zum einen werden die genannten Biomarker für effektive Stimulationen untersucht und es wird versucht, diese in den klinischen Alltag mit neuen Geräten und ergänzenden Systemen zu integrieren. Zum anderen werden ergänzende bildgebende

Verfahren etabliert um Stimulationsmodi anatomisch in kürzester Zeit festzulegen. Beide Ansätze ersetzen sich nicht gegenseitig, sondern verbessern beide in der Addition wesentlich die Lebensqualität der Patient:innen und helfen den Behandelnden bei der Kontrolle und Adjustierung der THS-Systeme.

4.8 Automatisiertes THS-System und closed-loop

Umso wichtiger ist es in der Zukunft selbstadjustierende THS-Systeme zu entwickeln. Mit einer steigenden Inzidenz von THS-Therapien in Deutschland und mit einem immer weiter steigenden Durchschnittsalter der Gesellschaft ist es langfristig wichtig, mit automatisierten Programmen zu arbeiten.

Das Prinzip hinter selbstadjustierenden Systemen liegt in der Identifizierung pathophysiologischer Prozesse im Bereich der Implantation und reaktiv die Bildung elektrischer Ladungsfelder dieser als Intervention. Die Registrierung pathologischer Muster in den Basalganglien, z.B. des STN, erfolgt in Echtzeit. Das heißt, dass in Echtzeit pathologische oszillatorische Aktivitäten dem Schrittmachersystem übermittelt werden und unmittelbar eine reaktive Stimulationsanpassung erfolgt. Zum jetzigen Zeitpunkt (2022) liegt kein kommerziell automatisiertes THS-System (closed-loop) vor, wobei diverse Implantationen solcher für Forschungszwecke ihre Anwendung gefunden haben und vielversprechende Ergebnisse lieferten [126].

Verschiedene Biomarker für solche Closed-loop-THS-Systeme werden genutzt. Bei closed-loop-Systemen werden auch zwei verschiedene Formen unterschieden. Zum einen liegen rDBS (responsive THS) Systeme vor, die vor allem für die Indikation einiger Epilepsieformen und den essentiellen Tremor Verwendung finden [127,128]. Diese Programme basieren auf einer Stimulation innerhalb eines begrenzten Zeitraumes, sie beenden die Stimulation nicht abhängig von dem Fehlen von LFPs, sondern sind fest an eine Zeit gebunden. Auf der anderen Seite liegen aDBS-Systeme (adaptive THS) vor, die auf pathologische elektrische Ladungen in den jeweiligen Erfassungsgebieten reagieren. Unter anderem erfolgt die Nutzung von Gamma-Band Oszillationen (60-90 Hz) für die Erfassung von Dyskinesien [129]. Einen großen Teil aber nehmen die Beta-Band Oszillationen ein, welche als Biomarker Gegenstand intensiver Forschungen sind [130,131]. Hierbei ist hervorzuheben, dass die beta-Oszillationen zu einem großen Teil mit der klinischen Präsentation einer Bradykinesie assoziiert sind. Hier stellt sich die Frage, inwieweit die Symptome eines iPS im Einzelnen betrachtet mit jeweiligen LFPs zusammenhängen. Mit der Tatsache, dass verschiedene Parkinson-Ausprägungen vorliegen wird der Ansatz einer automatisiert-angepassten Stimulation weiter erschwert. Nichtsdestotrotz bringen closed-loop Systeme viele Vorteile mit sich. Zum einen

reduzieren adaptive Systeme Stimmulationsnebenwirkungen in der Sprache von Parkinson Patient:innen [132], zum anderen auch die mit der Medikation einhergehenden Nebenwirkungen, die oft in Kombination mit einer Stimulation einhergehen [133]. In Ergänzung dazu stellen diese Systeme einen effizienteren Energieverbrauch dar [134], was bei Berücksichtigung von der Praktikabilität für Patient:innen von besonderer Bedeutung ist. Aber auch bei anderen Indikationen wie der Epilepsie bieten closed-loop Systeme respektive zu der Anfallshäufigkeit einen Vorteil [135].

Trotz dieser Vorteile ist eine kurzfristige oder mittelfristige Integration solcher Systeme in den klinischen Alltag nicht sicher absehbar. Das liegt unter anderem daran, dass die richtige Wahl der Indikation und der Patient:innen für die jeweiligen Systeme maßgebend sind. Weiterhin sind die genauen pathophysiologischen Vorgänge im Ganzen nicht verstanden, sodass eine aussagekräftigere Effektivität und Effizienz solcher Systeme gegenüber den konventionellen Stimulationen nicht sicher zugesprochen werden kann. Es ist möglich zu sagen, dass periphere IMU-Datenerfassungen, wie in der vorliegenden Arbeit, eine wichtige Rolle spielen und zukünftig spielen können. Diese werden nicht als Alternative zur bisherigen THS-Stimulationseinstellung gesehen, sondern als Ergänzung. Über unseren Ansatz erfolgt ein weiterer Schritt in Richtung der klinischen Objektivierung von Stimmulations- und Nebeneffekten. Darstellungen von Konnektivitäten über moderne bildgebende Verfahren, die auf anatomischen und funktionellen Verbindungen fußen, könnten in der Zukunft zusätzlich eine Etablierung in den klinischen Alltag finden, da diese ergänzend zu den elektrischen Ableitungen und den peripheren Bewegungsdaten ebenfalls eine Wirkungsvorhersage durch die Nachvollziehung von spezifischen Verbindungen erlauben können [136]. Schließlich wären diese somit eine Grundlage für die Definitionen von Stimmulationsparadigmen.

Alles in allem ist zu sagen, dass ein adaptives und automatisiertes THS-System ein Fundament von Analysen aus multiplen Perspektiven voraussetzt. Diese Analysen können zum einen die Erfassung von elektrischen Feldpotenzialen, die Nutzung moderner bildgebenden Verfahren, aber auch die Erhebung objektiver IMU-Daten beinhalten. Unsere erfolgreiche Erfassung von letzteren, sowie das Extrahieren von möglichen Biomarkern haben diese Möglichkeit gezeigt. Kombiniert mit modernen maschinellen Lernverfahren ist es möglich hierüber Stimmulationsparametervorauszusagen, die den größtmöglichen Benefit für Patient:innen mit den geringsten Nebenwirkungen bedeuten.

4.9 Limitierungen der Arbeit

Wir haben die effektive Erfassung von IMU-Daten und mithilfe dieser die Konstruktion eines Algorithmus für die Erstellung effektiver Stimulationsparadigmen durch unsere Untersuchungen zeigen können. Nichtsdestotrotz weist unser Ansatz Limitierungen auf, die in der Interpretation der Ergebnisse Berücksichtigung finden müssen.

4.9.1 Untersuchungsgegenstand-Symptome

Eine dieser wesentlichen Limitierungen ist der Fokus auf Parkinson-Symptome der oberen Extremität. In unserer Arbeit werden die Diadochokinese, das Fingertippen und der Rigor bewertet. Der Tremor, Missempfindungen und eine mögliche Sprachverschlechterung werden zwar in das Protokoll aufgenommen, objektive Daten, vor allem für den Tremor werden aber nicht separat über den Sensor registriert. Die Messung des Tremors mithilfe peripher angelegten Sensoren ist ein oft verwendetes Instrument [102,103], was in zukünftigen Untersuchungen die zusätzliche Verwendung dieses Parameters begünstigen könnte. Das iPS jedoch ist noch komplexer, vor allem im Hinblick auf die unteren Extremitäten und die Gesamterscheinung der Patient:innen. Viele Symptome wie die posturale Stabilität oder das Gangbild sind nicht weniger relevant. Diese Aspekte spielen für die Lebensqualität des Parkinson-Kranken und seine Autonomie eine große Rolle, sodass langfristig gesehen eine Erfassung dieser für weitergehende Therapien von entscheidender Bedeutung ist. Ähnlich wie unsere Arbeit gibt es multiple Ansätze für die Messung von IMU-Daten des Gangbildes über Sensoren an den unteren Körperkompartimenten [137,138]. Gleichmaßen lässt sich diese Aussage auf die nicht-motorischen Symptome treffen, auf die die THS ebenfalls einen nicht zu vernachlässigen Einfluss besitzt [139,140] Es wäre somit möglich eine Kombination von verschiedenen Messpunkten an der Peripherie der Patient:innen zu schaffen, damit eine holistische Registrierung von Bewegungsdaten vorliegt.

4.9.2 Setting und Zeit

Weiterhin ist zu sagen, dass der zeitliche Aspekt eine Limitierung unserer Arbeit darstellt. Die Messung stellt eine Momentaufnahme dar. Auf mögliche Schwankungen der klinischen Präsentation über den Tag oder auch über einen längeren Zeitraum wird nicht weiter eingegangen. Die Proband:innen befanden sich teilweise in regelmäßiger neurologischer Behandlung in Marburg, jedoch ist zu sagen, dass einige dieser ohne längere Vorgeschichte zu der Messung vorstellig wurden. Nichtsdestotrotz wurde versucht über die Messung mittels UPDRS III sowohl vorher im OFF, als auch am Ende im ON, die Symptomatik der Patient:innen in den Kontext zu setzen. Zukünftig wäre es somit interessant zu wissen, wie sich die motorischen Fluktuationen in den IMU-Daten

verfolgen lassen würden. Längere Datenerfassungen mittels IMU-Sensoren wurden erfolgreich an Patient:innen, auch für das häusliche Umfeld, durchgeführt [141]. Der Fakt, dass diese Geräte über mehrere Tage kontinuierlich Daten erfasst haben, kann den Weg, nicht nur für langfristige Bewegungsregistrierungen, sondern auch möglicherweise für Kopplungen mit dem THS-System ebnen. Ein großer Bereich den es näher zu betrachten gilt, sind jedoch die spezifischen Geräte, die anatomischen Messpunkte und die zu wertenden Parameter. Die vorliegende Arbeit bietet ein Beispiel, inwieweit diese Messung stattfinden kann. Besonders interessant wäre es letztlich auch zu vergleichen, inwieweit objektive Besserungen mit dem subjektiven Befinden der Patient:innen einhergehen, wie es Habets et. al. [142] untersuchten. Der Zeitraum liegt auch hier mit 14 Tagen etwas länger vor. Langfristig gesehen ist es zwar für den Behandelnden wichtig über eine objektive Datengrundlage für die Therapieanpassung zu verfügen, das subjektive Wohlbefinden der Patient:innen jedoch kann unabhängig hiervon variieren und sollte dementsprechend in der Therapie mit berücksichtigt werden. In der vorliegenden Testung wurde bei jedem Schritt sowohl das Vorliegen von möglichen Missempfindungen, als auch die subjektive Wahrnehmung abgefragt und protokolliert. Und genau hier stellt sich die Frage, inwieweit sich adaptive und geschlossene THS-Systeme durch die Patient:innen beeinflussen lassen, wenn sie sich an objektiven elektrophysiologischen Parametern orientieren. Dabei spielt auch die Compliance eine große Rolle, denn diese ist maßgebend für eine erfolgreiche Stimulation. Patient:innen müssen über die Wirkweise aufgeklärt werden und dahingehend compliant sein, dass sie Effekte der THS deuten können.

Auch in unserer Arbeit haben wir einen kleinen Raum für selbstständige Amplitudenveränderungen geschaffen. Ob und wie diese genutzt wurden lässt sich nur retrospektiv erfassen. Obwohl die Einstellungen auch am Ende in allen 32 Messungen klinisch und einvernehmlich mit den Patient:innen festgelegt wurden, spielen die hinzukommenden Faktoren wie die alltäglichen Bewegungen und Medikamente eine entscheidende Rolle. Genau hier schließt sich eine weitere Grenze der vorliegenden Arbeit an. Das vorliegende Setting ist ein artifiziell hergestelltes Setting, welches nicht den normalen und alltäglichen Situationen entspricht. Die repetitiven Ausführungen der Bewegungen stellen keinen Maßstab für Bewegungen im täglichen Leben dar. In den vorher erwähnten Messungen [141,142] über einen längeren Zeitraum waren die täglichen ausgeführten Bewegungen, auch im häuslichen Umfeld, inklusive, sodass dahingehend eine Annäherung für Messungen von der realen Situation erfolgt ist [141,142]. Weitere ergänzende Untersuchungen wie das Aufstehen von einer Sitzfläche

mit einer Untersuchung des Gangbildes [143], kann als Ergänzung unserer Arbeit eine Annäherung an die Realität schaffen. Es wären für solche Additionen von Untersuchungen jedoch eine Modifikation der weiteren möglichen Bewegungen und Aufgaben notwendig, da sonst der organisatorische und zeitliche Rahmen gesprengt werden würde.

In Ergänzung dazu kommt der medikamentöse OFF-Zustand hinzu. Mit der Einnahme von Medikamenten liegt eine veränderte Ausgangssituation für die Stimulation vor. Eine weitere Modifizierung der Testung bei Einnahme der Medikamente wäre unumgänglich, da die Parametereinstellung in der vorliegenden Testung einen durchgängigen OFF-Zustand voraussetzt. Bei 32 Patient:innen war es möglich gewesen eine Adjustierung der Medikamente vorzunehmen, welches hauptsächlich die Reduktion der Medikamente war. Langfristig gesehen stellt das einen Vorteil für die Compliance und die Lebensqualität dar, da möglicherweise weniger Medikamente eingenommen werden müssen. Daher wäre es für weitergehende Untersuchungen notwendig, ergänzende Daten im medikamentösen ON-Zustand zu erheben, um eine realistischere Situation zu schaffen.

Bei einer durchschnittlichen Messdauer von 4,5 h ist es wichtig bei den letzten Messschritten zwischen einem Erschöpfungszustand als Resultat der Messdauer und der nicht effektiven Stimulation zu unterscheiden. Nach der Messung vom 8.

Elektrodenkontakt erfolgte zwar eine Pause von 30 Minuten, ein Erschöpfungszustand bei den Teilnehmer:innen war nichtsdestotrotz unumgänglich, was von diesen post-experimentell auch verbal kommuniziert wurde. Der Untersuchende konzentrierte sich während der Untersuchung auf die korrekte Ausführung der Aufgaben, sodass sich auch bei diesem am Ende der Messung ein Erschöpfungszustand gebildet hat.

Dementsprechend sind die klinische Präsentation und die Bewegungsdaten der letzten Kontakte (c.14, c.15, c.16) unter Berücksichtigung dieser zu werten. Im Großen ist es trotzdem möglich einen adäquaten Algorithmus zu bilden. Hierdurch stellt sich die Frage, inwieweit bei einer erfolgreichen Operation der Elektroden mit bildgebenden Lokalisationsbestätigungen der korrekten Implantation der Vorteil dieser Austestung der Bereiche, den belastenden Zustand der Patient:innen überwiegt. Eine Lösung hierfür könnte möglicherweise nicht nur bei dem Pausieren von Austestungen sein, sondern in der Austestung von Elektrodenbereichen in verschiedenen Sitzungen, was aber mit einem hohen personellen und zeitlichen Aufwand verbunden wäre. Hierbei müssten sich die Patient:innen, für das gleiche Setting, wieder in einem medikamentösen OFF-Zustand befinden.

In der vorliegenden Testung sind wir in 0,5 mA Schritten die Titrierung der korrekten Stimulation angegangen. In der Theorie ist davon auszugehen, dass ein weiter kleinschrittiger Vorgang (0,1 mA-Schritten) ein noch genaueres Bild von den Stimulationseffekten liefern könnte. Dafür wäre aber ein noch größerer organisatorischer Aufwand notwendig, was mit der Testung innerhalb mehrerer Sitzungen gelöst werden könnte. Auch hier könnte jedoch in der klinischen Praxis der Rahmen gesprengt werden. Eine Idee für die Weiterentwicklung von konservativen THS-Stimulationseinstellungen stellt es trotzdem dar.

4.9.3 Stimulationsparameter

Eine wichtige Limitierung unserer Messungen ist die fehlende Untersuchung weiterer Stimulationsparameter außer der Amplitude. In unserer Testung wurde nur die Amplitude in 0,5 mA Schritten variiert, wobei die Impulsbreite mit 60 μ s und die Frequenz mit 130 Hz konstant gehalten wurden. Wird die Amplitude genauer betrachtet ist zu sagen, dass unser Vorgehen über verschiedene Untersuchungen, die bei einer bilateralen STN-THS der AmplitudenvARIABLE eine große Korrelation zu den motorischen Symptomen nachsagen, bekräftigt wird [144,145]. Weiterhin gibt es Studien die mit einer erhöhten Amplitude auch eine Verbesserung der nicht-motorischen Aspekte des iPS nachsagen [146]. Dennoch ist festzuhalten, dass bei den modernen THS Geräten an mehreren Stellschrauben gedreht werden könnte.

Beispielhaft kann die Impulsbreite und die Frequenz genannt werden. Die Impulsbreite ist in dieser Studie mit 60 μ s festgelegt worden. Dieser Parameter kann jedoch den Patient:innen in der differenzierten Betrachtung, eine größere Bandbreite an Effekten bieten, wie eine Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten durch eine Reduktion dieser [147]. Ergänzend könnte es auch für die Hardware von Vorteil sein, wenn eine Reduktion dieser erfolgt [147]. Für die Symptomreduktion anderer Indikationen (ET), sowie auch von anderen Stimulationslokalisationen, liegen Untersuchungen vor die bei einer kürzeren Breite einen Benefit für die Stimulationsnebenwirkungen postulieren [148,149]. Diese Idee würde es ermöglichen, dass bei Nebeneffekten, trotz effektiver Stimulationen, eine Reduktion dieser ohne den Verlust des motorischen Benefits erfolgt. Ähnliche Aussagen sind auch für die Variable Frequenz zu treffen. In unserer Arbeit wurden keine Änderungen der Frequenz während der Stimulationen getroffen, wobei diese konstant bei 130 Hz lag. Untersuchungen der Frequenz haben gezeigt, dass bei einer niedrigen Frequenz ein Benefit für das Gangbild und den Rigor vorliegt [150,151,152]. Zusätzlich scheinen Stimulationen in niedrigen Frequenzbereichen auf weitere Symptome wie die Dysarthrie [153] und die Schluckfunktion einen positiven

Effekt zu haben [154]. Im Gegensatz dazu steht eine Meta-Analyse, die bei einer höheren Stimulationsfrequenz einen Benefit für den Tremor postuliert [155]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der vorliegenden Arbeit mit der Stimulationsamplitude ein effektiver Parameter untersucht wurde. Dieser jedoch einen großen Raum für differenziertere Betrachtungen bietet. Weiterhin liegen bei der modernen THS weitere Variablen vor, die ebenfalls einzeln betrachtet, einen nicht zu vernachlässigen Effekt auf die Klinik der Parkinson-Patient:innen haben können. Durch kleinschrittige Analysen und mögliche Kombinationsmöglichkeiten erstreckt sich ein sehr großes Feld an möglichen Paradigmen. Durch die Hilfe von maschinellen Lernprogrammen wäre es zukünftig möglich diese für die klinische Praxis fassbarer zu machen. Für kurzfristige Stimulationsadjustierungen jedoch ist es ein pragmatischer Ansatz sich auf eine Variable zu fokussieren. Bei langfristigen Paradigmen wäre es nur von Vorteil so viele Parameter wie möglich in die Therapieanpassung einzuschließen, denn ein Effekt und der damit einhergehende Benefit scheint möglich zu sein.

4.9.4 Fazit

Als Fazit kann formuliert werden, dass die von uns vorgelegte Methode trotz der Limitierungen wichtige Daten für die Erfassung des klinischen Status Quo darstellen. Die Ergebnisse des konstruierten Modells für die Vorhersage von klinischen Werten und die Definition von effektiven Stimulationsparametern waren signifikant und konnten in einer weiteren bildgebenden Methode, mit den VTAs dargestellt, im Vergleich mit den konservativ ermittelten Werten eine signifikante Übereinstimmung vorweisen. Trotz der Limitierungen der Arbeit ist zu sagen, dass diese zwar möglicherweise langfristig nicht als kompletter Ersatz der Stimulationsadjustierungen fundieren, jedoch als ergänzende Methode durchaus in Betracht gezogen werden kann. Für die erweiterte Forschung an selbstadjustierenden closed-loop-Systemen können die erfassten Biomarker als weitere Parameter berücksichtigt werden. Periphere Sensoren, wie die myoGesture-Armbänder aus dieser Arbeit, können in verschiedenen Körperkompartimenten genutzt werden, um eine holistische Erfassung der Symptomatik zu bekommen. Wichtige Limitierungen wie die eindimensionale Variation der Stimulationsamplitude können durch weitere Messungen der anderen Parameter (Frequenz, Impulsbreite) ergänzt werden, um das Potenzial des Systems weiter auszuschöpfen und so viel Benefit für Patient:innen zu erzielen, wie es technisch möglich ist.

5 Zusammenfassung

Das idiopathische Parkinson Syndrom stellt eine der wichtigsten Indikationen der Tiefen Hirnstimulation dar. Durch diese invasive Intervention ist es immer weiter möglich eine bessere

Kontrolle motorischer und nicht-motorischer Symptome zu erlangen. Durch den fortschreitend neurodegenerativen Charakter der Erkrankung ist es notwendig eine stetige Anpassung der Therapie mit einer Umstrukturierung der elektrischen Stimulationen durchzuführen. Über die Integration der technischen Innovationen und maschinellen Lernprozessen in diese noch sehr ausführliche und für Untersucher und Patient:innen anspruchsvolle Einstellungen, soll eine objektive und effiziente Methodik eingeführt werden. Vor dem Hintergrund, dass immer mehr Geräte wie Smartwatches, Smartphones, Armbänder und weitere eine Verwendung im Alltag der Menschen gefunden haben, können auch, unabhängig von den jeweiligen Instituten, die Registrierung von Symptomen und Bewegungsdaten der Patient:innen erfolgen. Dies kann einen langfristigen Benefit in der Parkinson Behandlung zur Folge haben. Durch das Monitoring und die objektiven Daten wäre die Behandlung der individuellen Ausprägung des Krankheitsbildes für jeden einzelnen Fall möglich. Unter Berücksichtigung ökonomischer Aspekte könnte dies ebenfalls einen wesentlichen Vorteil bringen. Langfristig gesehen, kann weiterhin der Einsatz von selbstadjustierenden automatisierten Systemen in die klinische Praxis einen weiteren größeren Schritt für alle Beteiligten bedeuten.

In der vorliegenden experimentellen Arbeit erfolgte die Untersuchung von 32 Patient:innen mit idiopathischen Parkinson Syndrom die mit einer Implantation eines Tiefen Hirnstimulationssystems am Nucleus subthalamicus therapiert werden. Hierbei erfolgte eine klinische Bewertung von spezifischen Bewegungen, wie Diadochokinese, Fingertippen, Elevation des Unterarmes, dem Ruhenlassen des Armes auf einer Fläche, und dem Rigor. Ergänzend wurden diese parallel mit einer hierfür konstruierten Untersuchung objektiv über periphere Sensoren an den oberen Extremitäten erfasst. Diese Bewegungen wurden für die 16 Kontakte eines direktionalen Elektrodensystems während der Erhöhung der Stimulationsamplitude in 0,5 mA Schritten jeweils repetitiv wiederholt.

Die dabei erhobenen Daten konnten erfolgreich weiter differenziert werden, wobei definierte Merkmale herausgefiltert werden konnten. Diese dienten in einem weiteren Schritt der Konstruktion eines Random-Forest Models für die Erstellung eines Algorithmus. Über diesen war es möglich Verhältnisbeziehungen von den klinischen Rating-Werten, den objektiv gemessenen IMU-Daten und den Einstellungsparametern der Elektroden genauer darzustellen. Inwieweit diese über das Modell erstellten Werte mit den realen Werten übereinstimmen, konnte durch statistische Korrelationsuntersuchungen näher bestimmt werden. Hier hat sich eine signifikante Übereinstimmung gezeigt. Weiterhin konnte dies in einer übereinstimmenden bildgebenden Darstellung von den klinisch ermittelten Stimulationseinstellungen und denen durch das Modell Konstruierten, über die Analyse der Dice-Koeffizienten bestätigt werden. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass erfolgreich ein Modell für die Erstellung von

Paradigmen für die vorliegenden THS-Systeme generiert werden konnte, was signifikant mit den Werten aus klinischen Untersuchungen korreliert. Hieraus lässt sich schließen, dass es möglich ist über kommerziell verfügbare Sensoren mit einer Inertialen Messeinheit objektive Daten zu erfassen.

Die Schlussfolgerung ist, dass es über die Erfassung von IMU-Daten über Sensoren am Unterarm möglich ist, zuverlässig objektive Daten zu erheben. Ein Algorithmus aus diesem, hat in der vorliegenden Arbeit signifikant korrelierende Ergebnisse zu den klinisch erhobenen und bewerteten Daten generieren können. Optimistisch ist zu sagen, dass dies einen Beitrag in der weiteren Forschung an einem automatisierten THS-System leisten kann und möglicherweise als unterstützende Mitwirkung für solche dient.

5.1 Summary

Idiopathic Parkinson's Syndrome is one of the most important indications for deep brain stimulation. This invasive intervention makes it increasingly possible to achieve better control of motor and non-motor symptoms. Due to the progressive neurodegenerative character of the disease, it is necessary to continuously adapt the therapy with a restructuring of the electrical stimulations. An objective and efficient methodology is to be introduced by integrating technical innovations and machine learning processes into these settings, which are still very detailed and demanding for examiners and patients. Against the background that more and more devices such as smartwatches, smartphones, bracelets and others have found use in people's everyday lives, the registration of symptoms and movement data of the patients can also take place independently of the respective institute. This can result in a long-term benefit in Parkinson's treatment. The monitoring and the objective data would make it possible to treat the individual characteristics of the clinical picture for each individual case. Taking economic aspects into account, this could also bring a significant advantage. In the long term, the use of self-adjusting automated systems in clinical practice can mean another major step for all involved. In the present experimental work, 32 patients with idiopathic Parkinson's syndrome who are treated with an implantation of a deep brain stimulation system on the subthalamic nucleus were examined. A clinical evaluation of specific movements such as diadochokinesis, finger tapping, elevation of the forearm, resting the arm on a surface, and rigor was performed. In addition, these were recorded in parallel with an examination designed for this purpose using peripheral sensors on the upper extremities. These movements were repeated for the 16 contacts of a directional electrode system while increasing the stimulation amplitude in 0,5 mA steps. The data collected in this way could be successfully further differentiated, whereby defined

characteristics could be filtered out. In a further step, these were used to construct a random forest model for the creation of an algorithm. Using these, it was possible to more precisely depict the relationship between the clinical rating values, the objectively measured IMU data and the setting parameters of the electrodes. The extent to which these values created using the model correspond to the real values could be determined more closely by means of statistical correlation studies. There was significant agreement here. Furthermore, this could be confirmed by analyzing the Dice coefficients in a consistent imaging representation of the clinically determined stimulation settings and those constructed by the model. In summary, it can be said that a model for the creation of paradigms for the present DBS systems could be successfully generated, which correlates significantly with the values from clinical studies. From this it can be concluded that it is possible to acquire objective data using commercially available sensors with an inertial measuring unit. The conclusion is that by collecting IMU data via sensors on the forearm, it is possible to reliably collect objective data. An algorithm from this was able to generate significantly correlating results to the clinically collected and evaluated data in the present work. It is optimistic that this can be contributed to further research on an automated DBS system and possibly serve as a supporting contribution for such.

6 Literaturverzeichnis

- [113] Abou L, Peters J, Wong E, Akers R, Dossou MS, Sosnoff JJ, Rice LA. Gait and Balance Assessments using Smartphone Applications in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *J Med Syst.* 2021 Aug 15;45(9):87.
- [147] Baláž, M., Bočková, M. & Rektor, I. DBS amplitude setting can improve aspects of quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 120, 643–648 (2013).
- [106] Basiago A, Binder DK. Effects of Deep Brain Stimulation on Autonomic Function. *Brain Sci.* 2016 Aug 16;6(3):33.
- [117] Beck CA, Beran DB, Biglan KM, Boyd CM, Dorsey ER, Schmidt PN, Simone R, Willis AW, Galifianakis NB, Katz M, Tanner CM, Dodenhoff K, Aldred J, Carter J, Fraser A, Jimenez-Shahed J, Hunter C, Spindler M, Reichwein S, Mari Z, Dunlop B, Morgan JC, McLane D, Hickey P, Gauger L, Richard IH, Mejia NI, Bwala G, Nance M, Shih LC, Singer C, Vargas-Parra S, Zadikoff C, Okon N, Feigin A, Ayan J, Vaughan C, Pahwa R, Dhall R, Hassan A, DeMello S, Riggare SS, Wicks P, Achey MA, Elson MJ, Goldenthal S, Keenan HT, Korn R, Schwarz H, Sharma S, Stevenson EA, Zhu W; Connect.Parkinson Investigators. National randomized controlled trial of virtual house calls for Parkinson disease. *Neurology.* 2017 Sep

12;89(11):1152-1161.

[57] Benabid, A. L., Pollak, P., Gervason, C., Hoffmann, D., Gao, D. M., Hommel, M., Perret, J. E., and de Rougemont, J. (1991). Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 337, 403–406.

[55] Benabid, A. L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S., and de Rougemont, J. (1987). Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson's disease. *Appl. Neurophysiol.* 50, 344–346.

[27] Benazzouz A, Breit S, Koudsie A, Pollak P, Krack P, Benabid AL. Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002;17 Suppl 3:S145-9

[2] Berlit, P (2011), *Klinische Neurologie*. Berlin, Springer Verlag GmbH

[98] Bevölkerung nach Altersgruppen 2011 bis 2020 in Prozent Deutschland, Statistisches Bundesamt (DESTATIS), 2021, <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-altersgruppen-deutschland.html> , Zugriffsdatum: 16.04.2022

[58] Blond, S., and Siegfried, J. (1991). Thalamic stimulation for the treatment of tremor and other movement disorders. *Acta Neurochir. Suppl.* 52, 109–111.

[125] Boutet A, Madhavan R, Elias GJB, Joel SE, Gramer R, Ranjan M, Paramanandam V, Xu D, Germann J, Loh A, Kalia SK, Hodaie M, Li B, Prasad S, Coblentz A, Munhoz RP, Ashe J, Kucharczyk W, Fasano A, Lozano AM. Predicting optimal deep brain stimulation parameters for Parkinson's disease using functional MRI and machine learning. *Nat Commun.* 2021 May 24;12(1):3043.

[148] 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. Short pulse width in subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a randomized, double-blind study. *Mov Disord.* 2018 Jan;33(1):169-173. doi: 10.1002/mds.27265. Epub 2017 Dec 21.

[35] Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol.* 2002 Oct;249 Suppl 3:III/1-5. doi: 10.1007/s00415-002-1301-4.

[28] Brodkey, J. A., Tasker, R. R., Hamani, C., McAndrews, M. P., Dostrovsky, J. O., & Lozano, A. M. (2004). Tremor cells in the human thalamus: differences among neurological disorders, *Journal of Neurosurgery*, 101(1), 43-47

[121] Bronte-Stewart H, Barberini C, Koop MM, Hill BC, Henderson JM, Wingeier B. The STN beta-band profile in Parkinson's disease is stationary and shows prolonged attenuation after

- deep brain stimulation. *Exp Neurol*. 2009 Jan;215(1):20-8.
- [135] Cagnan H, Pedrosa D, Little S, et al. Stimulating at the right time: phase-specific deep brain stimulation. *Brain*. 2017;140(1):132-145.
- [13] Carlsson A. Basic concepts underlying recent developments in the field of Parkinson's disease. *Contemp Neurol Series*. 1971;8:1–31
- [90] Castrioto A, Volkmann J, Krack P. Postoperative management of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol*. 2013;116:129-46.
- [129] Cerner S, Alcantara JD, Opri E, Cagle JN, Eisinger RS, Boogaart Z, Pramanik L, Kelberman M, Patel B, Foote KD, Okun MS, Gunduz A. Wearable sensor-driven responsive deep brain stimulation for essential tremor. *Brain Stimul*. 2021 Nov-Dec;14(6):1434-1443. doi: 10.1016/j.brs.2021.09.002. Epub 2021 Sep 20.
- [76] Charles PD, Van Blercom N, Krack P, Lee SL, Xie J, Besson G, Benabid AL, Pollak P. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology*. 2002 Sep 24;59(6):932-4.
- [20] Chen JF, Xu K, Petzer JP, Staal R, Xu YH, Beilstein M, Sonsalla PK, Castagnoli K, Castagnoli N Jr, Schwarzschild MA. Neuroprotection by caffeine and A(2A) adenosine receptor inactivation in a model of Parkinson's disease. *J Neurosci*. 2001 May 15;21(10):RC143.
- [23] Chiken S, Nambu A. Mechanism of Deep Brain Stimulation: Inhibition, Excitation, or Disruption? *Neuroscientist*. 2016 Jun;22(3):313-22. doi: 10.1177/1073858415581986. Epub 2015 Apr 17.
- [118] Connolly MJ, Cole ER, Isbaine F, de Hemptinne C, Starr PA, Willie JT, Gross RE, Miocinovic S. Multi-objective data-driven optimization for improving deep brain stimulation in Parkinson's disease. *J Neural Eng*. 2021 May 5;18(4).
- [151] Conway ZJ, Silburn PA, Perera T, O'Maley K, Cole MH. Low-frequency STN-DBS provides acute gait improvements in Parkinson's disease: a double-blinded randomised cross-over feasibility trial. *J Neuroeng Rehabil*. 2021 Aug 10;18(1):125.
- [69] Cooper IS, Upton AR, Amin I. Reversibility of chronic neurologic deficits. Some effects of electrical stimulation of the thalamus and internal capsule in man. *Appl Neurophysiol*. 1980;43(3-5):244-58.
- [71] Coulombe MA, Elkaim LM, Alotaibi NM, Gorman DA, Weil AG, Fallah A, Kalia SK, Lipsman N, Lozano AM, Ibrahim GM. Deep brain stimulation for Gilles de la Tourette syndrome in children and youth: a meta-analysis with individual participant data. *J Neurosurg Pediatr*. 2018 Oct 26;23(2):236-246.
- [65] Cunic D, Roshan L, Khan FI, Lozano AM, Lang AE, Chen R. Effects of subthalamic nucleus stimulation on motor cortex excitability in Parkinson's disease. *Neurology*.

2002;58:1665–72.

- [109] Dafsari HS, Dos Santos Ghilardi MG, Visser-Vandewalle V, Rizos A, Ashkan K, Silverdale M, Evans J, Martinez RCR, Cury RG, Jost ST, Barbe MT, Fink GR, Antonini A, Ray-Chaudhuri K, Martinez-Martin P, Fonoff ET, Timmermann L; EUROPAR and the IPMDS Non Motor PD Study Group. Beneficial nonmotor effects of subthalamic and pallidal neurostimulation in Parkinson's disease. *Brain Stimul.* 2020 Nov-Dec;13(6):1697-1705.
- [74] Deeb W, Salvato B, Almeida L, Foote KD, Amaral R, Germann J, Rosenberg PB, Tang-Wai DF, Wolk DA, Burke AD, Salloway S, Sabbagh MN, Chakravarty MM, Smith GS, Lyketsos CG, Lozano AM, Okun MS. Fornix-Region Deep Brain Stimulation-Induced Memory Flashbacks in Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2019 Aug 22;381(8):783-785.
- [110] Dembek TA, Reker P, Visser-Vandewalle V, Wirths J, Treuer H, Klehr M, Roediger J, Dafsari HS, Barbe MT, Timmermann L. Directional DBS increases side-effect thresholds-A prospective, double-blind trial. *Mov Disord.* 2017 Oct;32(10):1380-1388
- [80] Deuschl G, Agid Y. Subthalamic neurostimulation for Parkinson's disease with early fluctuations: balancing the risks and benefits. *Lancet Neurol.* 2013 Oct;12(10):1025-34.
- [32] Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord.* 1998;13 Suppl 3:2-23.
- [47] Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2016) ,“DGN S3-Leitlinien 2016 Idiopathisches Parkinson Syndrom“ , Zugriffsdatum: 17.04.2022
- [6] Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, Marshall FJ, Ravina BM, Schifitto G, Siderowf A, Tanner CM. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology.* 2007 Jan 30;68(5):384-6.
- [97] Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis.* 2018;8(s1):S3-S8.
- [36] Doty RL. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2012 May 15;8(6):329-39.
- [29] Eggers C, Pedrosa DJ, Kahraman D, Maier F, Lewis CJ, Fink GR, Schmidt M, Timmermann L. Parkinson subtypes progress differently in clinical course and imaging pattern. *PLoS One.* 2012;7(10):e46813
- [14] Engelhardt, Elias, and Marleide da Mota Gomes. “Lewy and his inclusion bodies: Discovery and rejection.” *Dementia & neuropsychologia* vol. 11,2 (2017): 198-201.
- [141] Fabbri M, Coelho M, Guedes LC, Rosa MM, Abreu D, Gonçalves N, Antonini A, Ferreira JJ. Acute response of non-motor symptoms to subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017 Aug;41:113-117. doi:

10.1016/j.parkreldis.2017.05.003. Epub 2017 May 8.

[87] Falowski SM, Ooi YC, Bakay RA. Long-Term Evaluation of Changes in Operative Technique and Hardware-Related Complications With Deep Brain Stimulation. *Neuromodulation*. 2015 Dec;18(8):670-7.

[66] Fasano A, Aquino CC, Krauss JK, Honey CR, Bloem BR. Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:98–110.

[53] Feng YS, Yang SD, Tan ZX, Wang MM, Xing Y, Dong F, Zhang F. The benefits and mechanisms of exercise training for Parkinson's disease. *Life Sci*. 2020 Mar 15;245:117345.

[1] García Ruiz PJ. Prehistoria de la enfermedad de Parkinson [Prehistory of Parkinson's disease]. *Neurologia*. 2004 Dec;19(10):735-7.

[140] Georgiev D, Mencinger M, Rajnar R, Mušič P, Benedičič M, Flisar D, Bošnjak R, Mehrkens J, Pirtošek Z, Boetzel K, Trošt M. Long-term effect of bilateral STN-DBS on non-motor symptoms in Parkinson's disease: A four-year observational, prospective study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021 Aug;89:13-16. doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.06.017. Epub 2021 Jun 24.

[30] Gerlach M., Reichmann H., Riederer P. (2007) *Die Parkinson-Krankheit* 4. Auflage, Berlin, Springer Verlag Gmb

[33] Gironell, Alexandre et al. "Tremor Types in Parkinson Disease: A Descriptive Study Using a New Classification." *Parkinson's disease* vol. 2018 4327597. 30 Sep. 2018,

[48] Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N; Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008 Nov 15;23(15):2129-70

[157] Goetz, C.G., Tilley, B.C., Shaftman, S.R., Stebbins, G.T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M.B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A.E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P.A., Nyenhuis, D., Olanow, C.W., Rascol, O., Schrag, A., Teresi, J.A., van Hilten, J.J. and LaPelle, N. (2008), Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov. Disord.*, 23: 2129-2170.

[143] Habets, Jeroen & Heijmans, Margot & Leentjens, Albert & Simons, Claudia & Temel, Yasin & Kuijff, Mark & Kubben, Pieter & Herff, Christian. (2021). A Long-Term, Real-Life

- Parkinson Monitoring Database Combining Unscripted Objective and Subjective Recordings. Data. 6. 22. 10.3390/data6020022.
- [21] Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M, Lozano AM. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain*. 2004 Jan;127(Pt 1):4-20. doi: 10.1093/brain/awh029. Epub 2003 Nov 7.
- [5] Heinzl S, Berg D, Binder S, Ebersbach G, Hickstein L, Herbst H, Lorrain M, Wellach I, Maetzler W, Petersen G, Schmedt N, Volkmann J, Woitalla D, Amelung V. Do We Need to Rethink the Epidemiology and Healthcare Utilization of Parkinson's Disease in Germany? *Front Neurol*. 2018 Jun 29;9:500.
- [3] Heinzl S, Berg D, Binder S, et al. Do We Need to Rethink the Epidemiology and Healthcare Utilization of Parkinson's Disease in Germany?. *Front Neurol*. 2018;9:500. Published 2018 Jun 29.
- [75] Herrington TM, Cheng JJ, Eskandar EN. Mechanisms of deep brain stimulation. *J Neurophysiol*. 2016 Jan 1;115(1):19-38.
- [137] Horn A, Reich M, Vorwerk J, et al. Connectivity Predicts deep brain stimulation outcome in Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2017;82(1):67-78.
- [144] Hossein Tabatabaei, Seyed Amir, Pedrosa, David, Eggers, Carsten, Wullstein, Max, Kleinholdermann, Urs, Fischer, Patrick and Sohrabi, Keywan. "Machine Learning Techniques for Parkinson's Disease Detection using Wearables during a Timed-up-and-Go-Test" *Current Directions in Biomedical Engineering*, vol. 6, no. 3, 2020, pp. 376-379.
- [101] <https://github.com/dpedrosac/cDBS> , Zugriffsdatum zuletzt: 7.06.2021
- [39] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. *JNNP* 1992;55:181-184.
- [62] Hyafil A, Giraud A-L, Fontolan L, Gutkin B. Neural Cross-Frequency Coupling: Connecting Architectures, Mechanisms, and Functions. *Trends Neurosci*. 2015;38:725-40.
- [73] Kisely S, Li A, Warren N, Siskind D. A systematic review and meta-analysis of deep brain stimulation for depression. *Depress Anxiety*. 2018 May;35(5):468-480.
- [18] Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Jan;2(1):a008888.
- [77] Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, Lang AE, Deuschl G. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*. 2006 Jun;21 Suppl 14:S290-304.
- [156] Kleinholdermann U, Bacara B, Timmermann L, Pedrosa DJ. Prediction of Movement Ratings and Deep Brain Stimulation Parameters in Idiopathic Parkinson's

- Disease. *Neuromodulation*. 2022 Nov 14;S1094-7159(22)01289-2. doi: 10.1016/j.neurom.2022.09.010. Epub ahead of print..
- [108] Kluger BM, Parra V, Jacobson C, Garvan CW, Rodriguez RL, Fernandez HH, Fogel A, Skoblar BM, Bowers D, Okun MS. The prevalence of fatigue following deep brain stimulation surgery in Parkinson's disease and association with quality of life. *Parkinsons Dis*. 2012;2012:769506.
- [92] Krack P, Fraix V, Mendes A, Benabid AL, Pollak P. Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002;17 Suppl 3:S188-97.
- [150] 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 Sep;90(9):1046-1050. doi: 10.1136/jnnp-2018-319427. Epub 2019 Feb 14.
- [25] Kühn AA, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*. 2006 Apr;23(7):1956-60
- [100] Kurtis MM, Rajah T, Delgado LF, Dafsari HS. The effect of deep brain stimulation on the non-motor symptoms of Parkinson's disease: a critical review of the current evidence. *NPJ Parkinsons Dis*. 2017;3:16024. Published 2017 Jan 12.
- [59] Laitinen, L. V., Bergenheim, A. T., and Hariz, M. I. (1992). Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J. Neurosurg*. 76, 53–61.
- [126] Lange F, Steigerwald F, Malzacher T, Brandt GA, Odorfer TM, Roothans J, Reich MM, Fricke P, Volkman J, Matthies C, Capetian PD. Reduced Programming Time and Strong Symptom Control Even in Chronic Course Through Imaging-Based DBS Programming. *Front Neurol*. 2021 Nov 8;12:785529.
- [31] Lee HJ, Lee WW, Kim SK, Park H, Jeon HS, Kim HB, Jeon BS, Park KS. Tremor frequency characteristics in Parkinson's disease under resting-state and stress-state conditions. *J Neurol Sci*. 2016 Mar 15;362:272-7
- [44] Li T, Le W. Biomarkers for Parkinson's Disease: How Good Are They? *Neurosci Bull*. 2020 Feb;36(2):183-194. doi: 10.1007/s12264-019-00433-1. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31646434; PMCID: PMC6977795.
- [132] Little S, Beudel M, Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P, Hariz M, Neal S, Cheeran B, Cagnan H, Gratwicke J, Aziz TZ, Pogosyan A, Brown P. Bilateral adaptive deep brain stimulation is effective in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Jul;87(7):717-21. doi: 10.1136/jnnp-2015-310972. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26424898; PMCID: PMC4941128.

- [122] Little S, Bonaiuto J, Barnes G, Bestmann S. Human motor cortical beta bursts relate to movement planning and response errors. *PLoS Biol.* 2019;17(10):e3000479. Published 2019 Oct 4.
- [131] Little S, Pogosyan A, Neal S, et al. Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2013;74(3):449-457.
- [133] Little S, Tripoliti E, Beudel M, Pogosyan A, Cagnan H, Herz D, Bestmann S, Aziz T, Cheeran B, Zrinzo L, Hariz M, Hyam J, Limousin P, Foltynie T, Brown P. Adaptive deep brain stimulation for Parkinson's disease demonstrates reduced speech side effects compared to conventional stimulation in the acute setting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 Dec;87(12):1388-1389. doi: 10.1136/jnnp-2016-313518. Epub 2016 Aug 16.
- [45] Lotankar S, Prabhavalkar KS, Bhatt LK. Biomarkers for Parkinson's Disease: Recent Advancement. *Neurosci Bull.* 2017 Oct;33(5):585-597.
- [61] Lozano AM, Lipsman N. Probing and regulating dysfunctional circuits using deep brain stimulation. *Neuron.* 2013;77:406–24
- [67] Lozano AM, Lipsman N. Probing and regulating dysfunctional circuits using deep brain stimulation. *Neuron.* 2013;77:406–24.
- [52] Mak MKY, Wong-Yu ISK. Exercise for Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol.* 2019;147:1-44.
- [40] Meijer FJ, Goraj B. Brain MRI in Parkinson's disease. *Front Biosci (Elite Ed).* 2014 Jun 1;6(2):360-9
- [138] Mileti I, Germanotta M, Di Sipio E, et al. Measuring Gait Quality in Parkinson's Disease through Real-Time Gait Phase Recognition. *Sensors (Basel).* 2018;18(3):919. Published 2018 Mar 20. doi:10.3390/s18030919
- [49] Mischley LK. Nutrition and Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;134:1143-1161
- [152] Moreau C, Defebvre L, Destée A, Bleuse S, Clement F, Blatt JL, Krystkowiak P, Devos D. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. *Neurology.* 2008 Jul 8;71(2):80-4. doi: 10.1212/01.wnl.0000303972.16279.46. Epub 2008 Apr 16.
- [154] Moreau C, Pennel-Ployart O, Pinto S, Plachez A, Annic A, Viallet F, Destée A, Defebvre L. Modulation of dysarthropneumophonia by low-frequency STN DBS in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 Mar;26(4):659-63.
- [145] 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 Sep 10;59(5):706-13. doi: 10.1212/wnl.59.5.706. PMID: 12221161.

- [24] Müller EJ, Robinson PA. Quantitative theory of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the suppression of pathological rhythms in Parkinson's disease. *PLoS Comput Biol*. 2018 May 29;14(5):e1006217.
- [50] Muñoz-Vigueras N, Prados-Román E, Valenza MC, Granados-Santiago M, Cabrera-Martos I, Rodríguez-Torres J, Torres-Sánchez I. Speech and language therapy treatment on hypokinetic dysarthria in Parkinson disease: Systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2021 May;35(5):639-655.
- Neuroprotection by caffeine: time course and role of its metabolites in the MPTP model of Parkinson's disease, *Neuroscience*, Volume 167, Issue 2, 2010, Pages 475-481
- [105] Nutt JG, Rufener SL, Carter JH, Anderson VC, Pahwa R, Hammerstad JP, Burchiel KJ. Interactions between deep brain stimulation and levodopa in Parkinson's disease. *Neurology*. 2001 Nov 27;57(10):1835-42
- [127] Paff M, Loh A, Sarica C, Lozano AM, Fasano A. Update on Current Technologies for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *J Mov Disord*. 2020;13(3):185-198.
- [42] Pagano G, Niccolini F, Politis M. Imaging in Parkinson's disease. *Clin Med (Lond)*. 2016 Aug;16(4):371-5.
- [103] Papadopoulos A, Kyritsis K, Klingelhofer L, Bostanjopoulou S, Chaudhuri KR, Delopoulos A. Detecting Parkinsonian Tremor From IMU Data Collected in-the-Wild Using Deep Multiple-Instance Learning. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2020 Sep;24(9):2559-2569.
- [12] Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002 Spring;14(2):223-36
- [72] Pedrosa DJ, Timmermann L. Deep brain stimulation in Tourette's syndrome: new insights. *Lancet Neurol*. 2017 Aug;16(8):575-576.
- [99] Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jan;22 Suppl 1:S119-22.
- [93] Pinsker M, Amtage F, Berger M, Nikkhah G, van Elst LT. Psychiatric side-effects of bilateral deep brain stimulation for movement disorders. *Acta Neurochir Suppl*. 2013;117:47-51.
- [38] Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2008 Apr;15 Suppl 1:14-20. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02056.x. PMID: 18353132.
- [9] Pollak P, Benabid AL, Gross C, Gao DM, Laurent A, Benazzouz A, Hoffmann D, Gentil M, Perret J. Effets de la stimulation du noyau sous-thalamique dans la maladie de Parkinson [Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease]. *Rev Neurol (Paris)*. 1993;149(3):175-6.
- [10] Pollak, P , Benabid, AL, Gross, C. (1993) Effects of the stimulation of the subthalamic

- nucleus in Parkinson disease. *Revisit de neurologia* 149(3): 175-176
- [60] Pollak, P., Benabid, A. L., Gross, C., Gao, D. M., Laurent, A., Benazzouz, A., Hoffmann, D., Gentil, M., and Perret, J. (1993). Effets de la stimulation du noyau sous-thalamique dans la maladie de Parkinson. *Rev. Neurol.* 149, 175–176.
- [17] Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997 Jun 27;276(5321):2045-7.
- [34] Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, Seppi K, Compta Y, Katzenschlager R, Mas N, Hofeneder D, Brücke T, Bayés A, Wenzel K, Infante J, Zach H, Pirker W, Posada IJ, Álvarez R, Ispuerto L, De Fàbregues O, Callén A, Palasí A, Aguilar M, Martí MJ, Valldeoriola F, Salamero M, Poewe W, Tolosa E. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Mov Disord*. 2015 Feb;30(2):229-37.
- [95] Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1591-601
- [37] Postuma RB, Iranzo A, Hogg B, Arnulf I, Ferini-Strambi L, Manni R, Miyamoto T, Oertel W, Dauvilliers Y, Ju YE, Puligheddu M, Sonka K, Pelletier A, Santamaria J, Frauscher B, Leu-Semenescu S, Zucconi M, Terzaghi M, Miyamoto M, Unger MM, Carlander B, Fantini ML, Montplaisir JY. Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study. *Ann Neurol*. 2015 May;77(5):830-9.
- [63] Rattay F. The basic mechanism for the electrical stimulation of the nervous system. *Neuroscience*. 1999;89:335–46.
- [149] Reich MM, Steigerwald F, Sawalhe AD, Reese R, Gunalan K, Johannes S, Nickl R, Matthies C, McIntyre CC, Volkmann J. Short pulse width widens the therapeutic window of subthalamic neurostimulation. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015 Apr;2(4):427-32.
- [146] Rizzone M, Lanotte M, Bergamasco B, Tavella A, Torre E, Faccani G, Melcarne A, Lopiano L. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: effects of variation in stimulation parameters. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Aug;71(2):215-9.
- [102] Rodríguez-Martín D, Pérez-López C, Samà A, Cabestany J, Català A. A wearable inertial measurement unit for long-term monitoring in the dependency care area. *Sensors (Basel)*. 2013 Oct 18;13(10):14079-104.
- [142] Rodríguez-Martín D, Pérez-López C, Samà A, et al. A Waist-Worn Inertial Measurement

- Unit for Long-Term Monitoring of Parkinson's Disease Patients. *Sensors (Basel)*. 2017;17(4):827. Published 2017 Apr 11.
- [134] Rosa M, Arlotti M, Marceglia S, Cogiamanian F, Ardolino G, Fonzo AD, Lopiano L, Scelzo E, Merola A, Locatelli M, Rampini PM, Priori A. Adaptive deep brain stimulation controls levodopa-induced side effects in Parkinsonian patients. *Mov Disord*. 2017 Apr;32(4):628-629.
- [19] Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Morens DM, Grandinetti A, Tung KH, Tanner CM, Masaki KH, Blanchette PL, Curb JD, Popper JS, White LR. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA*. 2000 May 24-31;283(20):2674-9.
- [128] Ryvlin P, Rheims S, Hirsch LJ, Sokolov A, Jehi L. Neuromodulation in epilepsy: state-of-the-art approved therapies. *Lancet Neurol*. 2021 Dec;20(12):1038-1047. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00300-8. Epub 2021 Oct 25. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2021 Dec;20(12):e7.
- [136] Salam MT, Perez Velazquez JL, Genov R. Seizure Suppression Efficacy of Closed-Loop Versus Open-Loop Deep Brain Stimulation in a Rodent Model of Epilepsy. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2016 Jun;24(6):710-9. doi: 10.1109/TNSRE.2015.2498973. Epub 2015 Nov 10.
- [111] Salarian A, Russmann H, Wider C, Burkhard PR, Vingerhoets FJ, Aminian K. Quantification of tremor and bradykinesia in Parkinson's disease using a novel ambulatory monitoring system. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2007 Feb;54(2):313-22.
- [43] Saranza G, Lang AE. Levodopa challenge test: indications, protocol, and guide. *J Neurol*. 2021 Sep;268(9):3135-3143
- [70] Sarem-Aslani A, Mullett K. Industrial perspective on deep brain stimulation: history, current state, and future developments. *Front Integr Neurosci*. 2011 Sep 27;5:46.
- [7] Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Rocca WA. Time Trends in the Incidence of Parkinson Disease. *JAMA Neurol*. 2016 Aug 1;73(8):981-9.
- [139] Schlachetzki JCM, Barth J, Marxreiter F, Gossler J, Kohl Z, Reinfelder S, Gassner H, Aminian K, Eskofier BM, Winkler J, Klucken J. Wearable sensors objectively measure gait parameters in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2017 Oct 11;12(10):e0183989.
- [89] Seijo FJ, Alvarez-Vega MA, Gutierrez JC, Fdez-Glez F, Lozano B. Complications in subthalamic nucleus stimulation surgery for treatment of Parkinson's disease. Review of 272 procedures. *Acta Neurochir (Wien)*. 2007;149(9):867-75; discussion 876.
- [16] Simón-Sánchez J, Schulte C, Bras JM, Sharma M, Gibbs JR, Berg D, Paisan-Ruiz C, Lichtner P, Scholz SW, Hernandez DG, Krüger R, Federoff M, Klein C, Goate A, Perlmutter J, Bonin M, Nalls MA, Illig T, Gieger C, Houlden H, Steffens M, Okun MS, Racette BA, Cookson MR, Foote KD, Fernandez HH, Traynor BJ, Schreiber S, Arepalli S, Zonozi R, Gwinn

- K, van der Brug M, Lopez G, Chanock SJ, Schatzkin A, Park Y, Hollenbeck A, Gao J, Huang X, Wood NW, Lorenz D, Deuschl G, Chen H, Riess O, Hardy JA, Singleton AB, Gasser T. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nat Genet.* 2009 Dec;41(12):1308-12.
- [54] Sironi VA. Origin and evolution of deep brain stimulation. *Front Integr Neurosci.* 2011 Aug 18;5:42.
- [56] Sironi VA. Origin and evolution of deep brain stimulation. *Front Integr Neurosci.* 2011 Aug 18;5:42.
- [96] Skorvanek M, Martinez-Martin P, Kovacs N, Zezula I, Rodriguez-Violante M, Corvol JC, Taba P, Seppi K, Levin O, Schrag A, Aviles-Olmos I, Alvarez-Sanchez M, Arakaki T, Aschermann Z, Benchetrit E, Benoit C, Bergareche-Yarza A, Cervantes-Arriaga A, Chade A, Cormier F, Datieva V, Gallagher DA, Garretto N, Gdovinova Z, Gershanik O, Grofik M, Han V, Kadastik-Eerme L, Kurtis MM, Mangone G, Martinez-Castrillo JC, Mendoza-Rodriguez A, Minar M, Moore HP, Muldmaa M, Mueller C, Pinter B, Poewe W, Rallmann K, Reiter E, Rodriguez-Blazquez C, Singer C, Valkovic P, Goetz CG, Stebbins GT. Relationship between the MDS-UPDRS and Quality of Life: A large multicenter study of 3206 patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 Jul;52:83-89
- [104] Spasojević S, Ilić TV, Stojković I, Potkonjak V, Rodić A, Santos-Victor J. Quantitative Assessment of the Arm/Hand Movements in Parkinson's Disease Using a Wireless Armband Device. *Front Neurol.* 2017 Aug 11;8:388.
- [156] Su D, Chen H, Hu W, Liu Y, Wang Z, Wang X, Liu G, Ma H, Zhou J, Feng T. Frequency-dependent effects of subthalamic deep brain stimulation on motor symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis of controlled trials. *Sci Rep.* 2018 Sep 27;8(1):14456.
- [22] Su, D., Chen, H., Hu, W. *et al.* Frequency-dependent effects of subthalamic deep brain stimulation on motor symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis of controlled trials. *Sci Rep* **8**, 14456 (2018).
- [112] Summa S, Tosi J, Taffoni F, Di Biase L, Marano M, Rizzo AC, Tombini M, Di Pino G, Formica D. Assessing bradykinesia in Parkinson's disease using gyroscope signals. *IEEE Int Conf Rehabil Robot.* 2017 Jul;2017:1556-1561.
- [130] Swann NC, de Hemptinne C, Thompson MC, Miocinovic S, Miller AM, Gilron R, Ostrem JL, Chizeck HJ, Starr PA. Adaptive deep brain stimulation for Parkinson's disease using motor cortex sensing. *J Neural Eng.* 2018 Aug;15(4):046006.
- [81] Talairach J DM, Tournoux P, Corredor H, Kvasina T. Atlas d'anatomie stereotaxique. Paris: Massone & Cie; 1957.
- [123] Telkes I, Sabourin S, Durphy J, Adam O, Sukul V, Raviv N, Staudt MD, Pilitsis JG.

Functional Use of Directional Local Field Potentials in the Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation. *Front Hum Neurosci.* 2020 Apr 28;14:145.

[11] Thevathasan W, Debu B, Aziz T, Bloem BR, Blahak C, Butson C, Czernecki V, Foltynie T, Fraix V, Grabli D, Joint C, Lozano AM, Okun MS, Ostrem J, Pavese N, Schrader C, Tai CH, Krauss JK, Moro E; Movement Disorders Society PPN DBS Working Group in collaboration with the World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery. Pedunculopontine nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: A clinical review. *Mov Disord.* 2018 Jan;33(1):10-20.

[83] Thevathasan W, Debu B, Aziz T, Bloem BR, Blahak C, Butson C, Czernecki V, Foltynie T, Fraix V, Grabli D, Joint C, Lozano AM, Okun MS, Ostrem J, Pavese N, Schrader C, Tai CH, Krauss JK, Moro E; Movement Disorders Society PPN DBS Working Group in collaboration with the World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery. Pedunculopontine nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: A clinical review. *Mov Disord.* 2018 Jan;33(1):10-20.

[15] Thümler, R. (2002), *Morbus Parkinson*, Berlin, Springer Verlag

[119] Timmermann L, Florin E. Parkinson's disease and pathological oscillatory activity: is the beta band the bad guy? - New lessons learned from low-frequency deep brain stimulation. *Exp Neurol.* 2012 Jan;233(1):123-5.

[120] Timmermann L, Florin E. Parkinson's disease and pathological oscillatory activity: is the beta band the bad guy? - New lessons learned from low-frequency deep brain stimulation. *Exp Neurol.* 2012 Jan;233(1):123-5.

[124] Tinkhauser G, Pogosyan A, Debove I, Nowacki A, Shah SA, Seidel K, Tan H, Brittain JS, Petermann K, di Biase L, Oertel M, Pollo C, Brown P, Schuepbach M. Directional local field potentials: A tool to optimize deep brain stimulation. *Mov Disord.* 2018 Jan;33(1):159-164.

[41] Tissingh G, Booij J, Winogrodzka A, van Royen EA, Wolters EC. IBZM- and CIT-SPECT of the dopaminergic system in parkinsonism. *J Neural Transm Suppl.* 1997;50:31-7.

[8] Tolosa E, Martí MJ, Valldeoriola F, Molinuevo JL. History of levodopa and dopamine agonists in Parkinson's disease treatment. *Neurology.* 1998 Jun;50(6 Suppl 6):S2-10; discussion S44-8.

[46] Tolosa E, Vila M, Klein C, Rascol O. LRRK2 in Parkinson disease: challenges of clinical trials. *Nat Rev Neurol.* 2020 Feb;16(2):97-107

[91] Tommasi G, Krack P, Fraix V, Le Bas JF, Chabardes S, Benabid AL, Pollak P. Pyramidal tract side effects induced by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Jul;79(7):813-9.

[85] Tonge M, Ackermans L, Kocabicak E, van Kranen-Mastenbroek V, Kuijff M, Oosterloo M,

- Kubben P, Temel Y. A detailed analysis of intracerebral hemorrhages in DBS surgeries. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015 Dec;139:183-7.
- [64] Trost M, Su S, Su P, Yen RF, Tseng HM, Barnes A, et al. Network modulation by the subthalamic nucleus in the treatment of Parkinson's disease. *Neuroimage*. 2006;31:301–7.
- [114] Tsanas A, Little MA, McSharry PE, Ramig LO. Accurate telemonitoring of Parkinson's disease progression by noninvasive speech tests. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2010 Apr;57(4):884-93.
- [115] Tsanas A, Little MA, McSharry PE, Ramig LO. Nonlinear speech analysis algorithms mapped to a standard metric achieve clinically useful quantification of average Parkinson's disease symptom severity. *J R Soc Interface*. 2011 Jun 6;8(59):842-55.
- [4] Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, Nelson LM. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*. 2003 Jun 1;157(11):1015-22.
- [88] 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 Neurosurg*. 2010 Apr;73(4):338-44.
- [68] Villalba RM, Smith Y. Neuroglial plasticity at striatal glutamatergic synapses in Parkinson's disease. *Front Syst Neurosci*. 2011;5:68.
- [82] Voges J., Timmermann L. (2017) *Tiefe Hirnstimulation*, Berlin, Walter de Gruyter GmbH
- [86] Voges JP, MO. Neue Daten zur Sicherheit der Operation bei der tiefen Hirnstimulation. *Akt Neurol*. 2009;36:S27–S31.
- [94] Waldthaler J, Bopp M, Kühn N, Bacara B, Keuler M, Gjorgjevski M, Carl B, Timmermann L, Nimsky C, Pedrosa DJ. Imaging-based programming of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Brain Stimul*. 2021 Sep-Oct;14(5):1109-1117.
- [79] Weaver, Frances M et al. “Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial.” *JAMA* vol. 301,1 (2009): 63-73.
- [26] Weinberger M, Hutchison WD, Dostrovsky JO. Pathological subthalamic nucleus oscillations in PD: can they be the cause of bradykinesia and akinesia? *Exp Neurol*. 2009 Sep;219(1):58-61
- [153] Xie T, Bloom L, Padmanaban M, Bertacchi B, Kang W, MacCracken E, Dachman A, Vigil J, Satzer D, Zadikoff C, Markopoulou K, Warnke P, Kang UJ. Long-term effect of low frequency stimulation of STN on dysphagia, freezing of gait and other motor symptoms in PD. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Sep;89(9):989-994.
- [155] Xie T, Vigil J, MacCracken E, Gasparaitis A, Young J, Kang W, Bernard J, Warnke P,

- Kang UJ. Low-frequency stimulation of STN-DBS reduces aspiration and freezing of gait in patients with PD. *Neurology*. 2015 Jan 27;84(4):415-20.
- [51] Xu X, Fu Z, Le W. Exercise and Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol*. 2019;147:45-74.
- [116] Xu X, Zeng Z, Qi Y, Ren K, Zhang C, Sun B, Li D. Remote video-based outcome measures of patients with Parkinson's disease after deep brain stimulation using smartphones: a pilot study. *Neurosurg Focus*. 2021 Nov;51(5):E2.
- [107] Yavasoglu NG, Comoglu SS. The effect of subthalamic deep brain stimulation on autonomic dysfunction in Parkinson's disease: clinical and electrophysiological evaluation. *Neurol Res*. 2021 Nov;43(11):894-899.
- [84] Zaidel A, Spivak A, Grieb B, Bergman H, Israel Z. Subthalamic span of beta oscillations predicts deep brain stimulation efficacy for patients with Parkinson's disease. *Brain*. 2010 Jul;133(Pt 7):2007-21.
- [78] Zibetti M, Torre E, Cinquepalmi A, Rosso M, Ducati A, Bergamasco B, Lanotte M, Lopiano L. Motor and nonmotor symptom follow-up in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Eur Neurol*. 2007;58(4):218-23.

7 Anhang

7.1 UPDRS-Protokoll, Positives Ethikkommissionsvotum, Metadaten-Tabelle, Myo Gesture Control Armband und Studienprotokoll

MDS- UPDRS III Bewertungsblatt (Bild 1)

Name des Patienten oder Patienten-ID	Zentrums ID	(DD-MM-JJJJ) Datum der Untersuchung	Initialen des Untersuchers
--------------------------------------	-------------	--	----------------------------

MDS UPDRS Bewertungsblatt

1.A	Informationsquellen	<input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Betreuungsperson <input type="checkbox"/> Patient + Betreuungsperson	3.3b	Rigor- ROE	
			3.3c	Rigor - LOE	
Teil I			3.3d	Rigor - RUE	
1.1.	Kognitive Beeinträchtigung		3.3e	Rigor - LUE	
1.2	Halluzinationen und Psychose		3.4a	Fingertippen– rechte Hand	
1.3	Depressive Stimmung		3.4b	Fingertippen – linke Hand	
1.4	Ängstliche Stimmung		3.5a	Handbewegungen – rechte Hand	
1.5	Apathie		3.5b	Handbewegungen – linke Hand	
1.6	Merkmale eines Dopamin-Dysregulationssyndroms		3.6a	Pronation-Supination – rechte Hand	
1.6a	Wer hat den Fragebogen ausgefüllt	<input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Betreuungsperson <input type="checkbox"/> Patient + Betreuungsperson	3.6b	Pronation-Supination – linke Hand	
			3.7a	Vorfußstippen – rechter Fuß	
1.7	Schlafstörungen		3.7b	Vorfußstippen – linker Fuß	
1.8	Tagesschläfrigkeit		3.8a	Beweglichkeit der Beine – rechtes Bein	
1.9	Schmerz und andere Sinnesempfindungen		3.8b	Beweglichkeit der Beine – linkes Bein	
1.10	Blasenstörungen		3.9	Aufstehen vom Stuhl	
1.11	Verstopfungsprobleme		3.10	Gangbild	
1.12	Schwindelgefühl im Stehen		3.11	Blockade beim Gehen	
1.13	Mattigkeit		3.12	Posturale Stabilität	
Teil II			3.13	Körperhaltung	
2.1	Sprache		3.14	Globale Spontaneität der Bewegung	
2.2	Speichelfluss und Ptyalismus		3.15a	Haltetremor – rechte Hand	
2.3	Kauen und Schlucken		3.15b	Haltetremor – linke Hand	
2.4	Essen		3.16a	Bewegungstremor – rechte Hand	
2.5	Ankleiden		3.16b	Bewegungstremor – linke Hand	
2.6	Körperpflege		3.17a	Amplitude des Ruhetremors– ROE	
2.7	Handschrift		3.17b	Amplitude des Ruhetremors– LOE	
2.8	Hobbys und andere Aktivitäten		3.17c	Amplitude des Ruhetremors– RUE	
2.9	Wenden im Bett		3.17d	Amplitude des Ruhetremors– LUE	
2.10	Tremor		3.17e	Amplitude des Ruhetremors– Lippen/Kiefer	
2.11	Aufstehen aus dem Bett.		3.18	Konstanz des Ruhetremors	

	Aussteigen aus einem Auto oder Aufstehen aus einem tiefen Sessel				
2.12	Gehen und Gleichgewicht			Traten Dyskinesien auf?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
2.13	Blockaden beim Gehen			Hatten diese Einfluss auf die Bewertung?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
3a	Erhält der Patient Medikamente?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja		Hoehn und Yahr Stadium	
3b	Klinischer Status des Patienten	<input type="checkbox"/> Off <input type="checkbox"/> On	Teil IV		
3c	Nimmt der Patient Levodopa ein?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja	4.1	Dauer der Dyskinesien	
3.C1	Falls ja, wie viele Minuten sind seit der letzten Medikamenten-dosis vergangen?	_____ Minuten	4.2	Funktionelle Beeinträchtigung durch Dyskinesien	
Teil III			4.3	Dauer der OFF-Phase	
3.1	Sprache		4.4	Funktionelle Beeinträchtigung durch Fluktuationen	
3.2	Gesichtsdruck		4.5	Komplexität der motorischen Fluktuationen	
3.3a	Rigor- Nacken		4.6	Schmerzhafte OFF-Stadium Dystonie	

Positives Ethikkommissionsvotum (Referenz-Nr.: 21/19) (Bild 2)



Philipps-Universität - 35032 Marburg

Herrn
Dr. med. David Pedrosa
Universitätsklinikum Gießen u. Marburg GmbH
Standort Marburg
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Baldingerstrasse
35043 Marburg

Fachbereich Medizin
Dekanat/Ethikkommission
Prof. Dr. med. Gerd Richter (Vors.)

Tel.: 06421 586 6487
Fax: 06421 586 6585
Sek.: D. Raiss/S. Hausmann
E-Mail: ethikkom@staff.uni-marburg.de
Anschrift: Baldingerstrasse/Postfach 2360
35032 Marburg
Web: www.med.uni-marburg.de/ethikkomm
Az.: Studie 21/19

Marburg, den 01.03.2019

— **Studie:** „Computergestützte Parameteroptimierung der tiefen Hirnstimulation bei Parkinson-Patienten (COMPARE-DBS)“.

Nachgereichte Unterlagen:

1. Anschreiben mit ausführlicher Stellungnahme vom 29.04.2019
2. Korrigierter Ethikantrag Marburger Checkliste ohne Datum und Versionsnummer
3. Patienteninformation und Einwilligungserklärung Version vom 29.04.2019
4. Software User Guide Version 2.0.2 Guide™ XT

— Sehr geehrter Herr Dr. Pedrosa,

vielen Dank für die Einreichung der im Gutachten der Ethikkommission vom 01.03.2019 vorgeschlagenen Korrekturen Ihres Ethikantrages. Mit den jetzt vorgelegten Unterlagen sind alle Auflagen erfüllt, so dass nunmehr keine berufsethischen oder berufsrechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Studie bestehen.

Damit schließt die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg ihr Gutachten mit einem

positiven Ethikkommissionsvotum

ab.

Entsprechend der ausschließlich beratenden Funktion der Ethik-Kommission betrifft dieses Votum nur die ethische Beurteilung der Konzeption, der vorgesehenen Methoden, der Durchführung und Überwachung des betreffenden Projektes sowie der beabsichtigten Patientenaufklärung. Die ärztliche und juristische Verantwortung verbleibt jedoch uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Bitte geben Sie uns jede Änderung in der Protokolldurchführung bekannt. Es muss dann geklärt werden, ob das Votum der Ethik-Kommission noch Gültigkeit hat. Bitte berücksichtigen Sie, dass nachgereichte Unterlagen mit einer Versionsnummer und einem Versionsdatum zu versehen sind (Fußzeile), um deren Identifizierbarkeit bei der Votierung zu ermöglichen. Bitte berücksichtigen Sie ferner, dass eine Bearbeitung nur möglich ist, wenn sämtliche Unterlagen als einzelne Dokumente, auch in elektronischer Form (etwa auf CD) eingereicht werden.

**Sekretariat: Frau Raiss Montag – Donnerstag 8.00 – 12.00 Uhr, Freitag 8.00 – 11.00 Uhr
Frau Hausmann Montag – Freitag 12.00 – 14.00 Uhr**

Kommissionsmitglieder: Prof. Dr. Czubayko, Prof. Dr. N. Donner-Banzhoff, Dr. B. Greene, Frau Prof. Dr. H. Korbmacher-Steiner, Prof. Dr. J.-C. Krieg, Prof. Dr. R. Maier, Prof. Dr. A. Neubauer, Dr. T. Neubert, Frau B. Nieth, Prof. Dr. J. Puschke, PD Dr. J.-P. Reese, Prof. Dr. G. Richter (Vorsitzender), Frau S. Riedemann, Frau PD Dr. C. Seifart, Prof. Dr. med. Uwe Wagner (stellvertretender Vorsitzender), Frau Prof. Dr. S. Weber, PD Dr. B. Tackenberg,

Metadaten-Tabelle: Messdatum, Geschlecht, med.-OFF Status, pre-UPDRS-Wert, post-UPDRS-Wert, UPDRS pre-/post- Differenz, DBS- Status, post-Amplitudenstärke, Impulsbreite und Frequenz (Bild 3)

Subje	date	gender	med_off	updrs_pre	updrs_post	updrs_diff1	updrs_guid	updrs_diff2	updrs_diff3	dbs	AmplL	AmplR	PWL	PWR	FreqL	FreqR
1	05.12.19	0	1	42	10,5	31,5 /	/	/			1 1,5 mA	1,5 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
2	14.12.19	0	1	78	19	59 /	/	/			1 4,5 mA	0,7 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
3	19.12.19	1	1	14	5	9 /	/	/			1 1,5 mA	1,5 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
4	02.01.20	1	1	18,5	2,5	16	9,5	9	7		1 2,5 mA	2,5 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
5	15.01.20	1	1	24	9	15	18	6	9		1 1,0 mA	1,0 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
6	16.01.20	1	1	46,5	21,5	25	22	24,5	0,5		1 0,7 mA	1,2 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
7	25.01.20	0	1	35	19	16	18	17	-1		1 2,5 mA	1,0 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
8	29.01.20	1	1	33	14,5	18,5 /	/	/			1 1,5 mA	1,5 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
9	31.01.20	1	1	46	32,5	13,5 /	/	/			1 0,7 mA	0,5 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
10	18.02.20	0	1	42,5	30	12,5	28	14,5	-2		1 2,5 mA	2,5 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
11	19.02.20	1	1	31	14	17	29	2	15		1 3,5 mA	1,5 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
12	27.02.20	0	1	33	4,5	28,5	14,5	18,5	10		1 3,0 mA	3,0 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
13	28.02.20	1	1	49	11	38	13	36	2		1 3,5 mA	2,0 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
14	02.03.20	0	1	63	28	35 /	/	/			1 1,0 mA	2,5 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
15	12.03.20	0	1	14	1,5	12,5	3	11	1,5		1 3,5 mA	1,2 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
16	30.03.20	0	1	42	15,5	26,5	27	15	11,5		1 2,5 mA	1,5 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
17	31.03.20	1	1	36,5	12	24,5	27	9,5	15		1 2,0 mA	1,0 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
18	16.04.20	0	1	31	10	21 /	/	/			1 1,5 mA	2,0 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
19	17.04.20	0	1	15	6	9	7	8	1		1 2,5 mA	2,5 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
20	29.04.20	0	1	42,5	13	29,5	27	15,5	14		1 2,0 mA	2,5 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
21	05.05.20	0	1	22	4	18	11	11	7		1 1,5 mA	3,2 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
22	07.05.20	0	1	57	15,5	41,5 /	/	/			1 2,0 mA	2,0 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
23	09.05.20	0	1	33	9	24	6	27	-3		1 2,5 mA	1,5 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
24	16.06.20	0	1	42	8,5	33,5	17,5	24,5	9		1 2,2 mA	1,5 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
25	17.06.20	0	1	38	12,5	25,5	12	26	-0,5		1 2,1 mA	1,9 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
26	20.06.20	0	1	31	14	17 /	/	/			1 2,3 mA	2 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
27	24.06.20	0	1	56,5	18	38,5	24	32,5	6		1 1,2 mA	1,2 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
28	29.06.20	0	1	45	25	20	32	13	7		1 1,5 mA	2,5 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
29	21.08.20	0	1	35	7	28 /	/	/			1 2,0 mA	3,0 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
30	16.11.20	0	1	34	18	16 /	/	/			1 1,3 mA	2,5 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
31	19.12.20	0	1	87	33	54 /	/	/			1 2,0 mA	2,0 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz
32	23.01.21	1	1	21	11	10 /	/	/			1 2,0 mA	2,0 mA	60 µs	60 µs	130 Hz	130 Hz

Myo Gesture Control Armband, Thalmic labs, Kitchener-Waterloo, Canada
(Bild 4)



Studienprotokoll mit Stammdaten und den Kontakten 1 und 2(Bild 5)

THS- Austestung					
Datum:		Med.-OFF:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
DoktorandIn:		Impedanz-Check:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein		
PatientIn/Pseudonym:		Hirnhälfte:	<input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> rechts		
Patienteneinstellungen PRE:					Programm-Nr.:
Patienteneinstellungen POST:					Programm-Nr.:
Guide - XT:					Programm-Nr.:
Kontakt	mA	Nebenwirkungen/Auffälligkeiten	Diadochok.	Rigor	Finger-t.
1	0.5				
	1				
	1.5				
	2				
	2.5				
	3				
	3.5				
4					
Kontakt	mA	Nebenwirkungen/Auffälligkeiten	Diadochok.	Rigor	Finger-t.
2	0.5				
	1				
	1.5				
	2				
	2.5				
	3				
	3.5				
4					

7.2 Wissenschaftliche Veröffentlichungen

Imaging-based programming of subthalamic nucleus deep brain stimulation in

Parkinson's disease. Waldthaler J, Bopp M, Kühn N, Bacara B, Keuler M, Gjorgjevski

M, Carl B, Timmermann L, Nimsy C, Pedrosa DJ. Brain Stimul. 2021 Sep-

Oct;14(5):1109-1117.

Prediction of Movement Ratings and Deep Brain Stimulation Parameters in

Idiopathic Parkinson's Disease. Kleinholdermann U, Bacara B, Timmermann L,

Pedrosa DJ Neuromodulation. 2022 Nov 14:S1094-7159(22)01289-2. doi:

10.1016/j.neurom.2022.09.010. Epub ahead of print. PMID: 36396526.

7.3 Lebenslauf

Die Seite 96 enthält persönliche Daten. Sie ist deshalb nicht Bestandteil der Online-Veröffentlichung.

7.4 Verzeichnis der akademischen Lehrer:innen

Meine akademischen Lehrenden waren in Marburg:

Vorklinischer Abschnitt

Prof. Dr. Geraedts, Max (Medizinische Soziologie)

Prof. Dr. Becker, Annette (Berufsfelderkundung)

Prof. Dr. Brehm, Alexander (Molekularbiologie)

Prof. Dr. Cetin, Yalcin (Mikroskopische Anatomie)

Dr. Feuser, Beate (Physik)

Prof. Dr. Kinscherf, Ralf (Anatomie makroskopisch)

Prof. Dr. Lill, Roland (Biologie)

Prof. Dr. Neumüller, Bernhard (Chemie)

Prof. Dr. Oliver, Dominik (Physiologie)

Prof. Dr. Pommerening, Tanja (Medizinische Terminologie)

Prof. Dr. Thieme, Kathi (Medizinische Psychologie)

Dr. Wrocklage, Christian (Biochemie)

Klinischer Abschnitt

Prof. Dr. Bauer, Stefan (Infektiologie, Immunologie)

Prof. Dr. Becker, Annette (Prävention, Gesundheitsförderung)

Prof. Dr. Bien, Siegfried (Neuroradiologie)

Dr. Bopp, Miriam (Neurochirurgie)

Prof. Dr. Czubayko, Frank (Klinische Pharmakologie, Pharmakotherapie)

Prof. Dr. Denkert, Carsten (Pathologie)

Prof. Dr. Eggers, Carsten (Neurologie)

Dr. Figiel, Jens (Diagnostische und interventionelle Radiologie)

PD. Dr. Geßner, Reinhard (Klinische Chemie)

Prof. Dr. Geraedts, Max (Gesundheitsökonomie)

Prof. Dr. Günther, Frank (Klinische Umweltmedizin)

Prof. Dr. Hirsch, Martin (Medizinische Informatik)

PD. Dr. Hoch, Stephan (HNO)

Dr. Homm, Ulrike (Innere Medizin-Teil Anamnese Psychosomatische Medizin und Psychotherapie)

Dr. Josephs, Dennis (VTG)

Dr. Kalmus, Gerald (Anästhesiologie)

Prof. Dr. Kernbach- Wrighton, Gerhard (Rechtsmedizin)

Dr. Klemmer, Andreas (Innere Medizin)

Dr. Kluge, Ina (Psychiatrie und Psychotherapie)
Prof. Dr. Kuhn, Klaus A. (Medizinische Informatik)
Dr. Kussin, Andrea (Schmerzmedizin)
Prof. Dr. Lohoff, Michael (Mikrobiologie, Infektiologie, Immunologie)
Prof. Dr. Mahnken, Andreas H. MBA, MME (Bildgebende Verfahren, Strahlenbehandlung)
Prof. Dr. Maißner, Andrea (Virologie, Parasitologie)
Prof. Dr. Neubauer, Andreas (Innere Medizin)
Prof. Dr. Pagenstecher, Axel (Neuropathologie)
Prof. Dr. Pfützner, Wolfgang (Dermatologie und Venerologie)
Prof. Dr. Plant, Timothy David (Pharmakologie)
Dr. Pöttgen, Steffen Tonio (Unfallchirurgie)
PD. Dr. Printz, Hartmut (Innere Medizin)
Dr. Riera- Knorrenschild, Jorge (Palliativmedizin)
Prof. Dr. Roelcke, Volker (Geschichte und Theorie der Medizin)
Prof. Dr. Ruchholtz, Steffen (Unfallchirurgie)
Prof. Dr. Ryun-Chung, Ho (Epidemiologie, Medizinische Biometrie)
Prof. Dr. Schäfer, Jürgen Jürg (Innere Medizin)
Prof. Dr. Schneider, Joachim (Arbeitsmedizin)
PD. Dr. Schulze, Stephan (Augenheilkunde)
Prof. Dr. Schumacher, Johannes (Humangenetik)
PD. Dr. Seifert, Carola (Ethik und Theorie der Medizin)
Prof. Dr. Seitz, Guido (Kinderchirurgie)
Dr. Sevinc, Selim (Urologie)
Dr. Thum, Andreas (Kinder- und Jugendpsychiatrie)
Prof. Dr. Timmermann, Lars (Neurologie)
Prof. Dr. Vogelmeier, Claus Franz (Medizin des Alterns, Geriatrie)
Prof. Dr. Vogt, Sebastian (Herzchirurgie)
Dr. Vojnar, Benjamin (Notfallmedizin)
Dr. Wack, Christina (Orthopädie)
Prof. Dr. Wagner, Uwe (Frauenheilkunde, Geburtshilfe)
Prof. Dr. Weber, Stefanie (Kinderheilkunde)
Dr. Weske, Maria (Rehabilitation, Physikalische Medizin, Naturheilverfahren)

7.5 Danksagung

Meinen besonderen Dank möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD. Dr. med. David Pedrosa aussprechen, der mich kontinuierlich und unermüdlich seit Beginn dieser Arbeit im Jahr 2019 betreut und gefördert hat. Ohne seine herausragende, vor allem nicht selbstverständliche, Betreuung, sowie auch seine Unterstützung und Geduld bei wissenschaftlichen und persönlichen Fragen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Weiterhin möchte ich Dr. rer. nat. Urs Kleinholdermann für seine Unterstützung und Zusammenarbeit anerkennen. Aufgrund seiner Zeit, Aufmerksamkeit und Anregungen bei der Korrektur dieser Arbeit bin ich ihm besonderen Dank schuldig.

Für die Hilfe und Kooperation der Mitarbeiter:innen der Klinik für Neurologie am UKGM möchte ich mich ebenfalls bedanken.

Als letztes gilt mein Dank meiner Familie. Meiner Mutter Nesrin Bacara und meinem Vater Hüseyin Murathan Bacara. Sie haben mich in allen Belangen meines Lebens unterstützt und mir das Leben und meinen akademischen Werdegang als Arzt ermöglicht. Niemals könnte ich ebenbürtig das zurückgeben, was sie mir gegeben haben. Meinem Bruder cand. med. Kaan Bacara, welcher gleichzeitig mein stärkster Kritiker und mein größter Unterstützer ist, die Wege mit ihm zu gehen ist das größte Geschenk.

7.6 Ehrewörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel Differentielle Auswirkungen der subthalamischen Stimulation bei Patienten mit idiopathischen Parkinson Syndrom in der Klinik für Neurologie unter Leitung von Prof. Dr.med. Lars Timmermann mit Unterstützung durch PD. Dr. med. David Pedrosa und Dr. rer. nat. Urs Kleinholdermann ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ich versichere, dass ich sämtliche wörtlichen oder sinngemäßen Übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe.

Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

Vorliegende Arbeit wurde in folgendem Publikationsorgan

Neuromodulation:Technology at the Neural Interface, Elsevier Verlag veröffentlicht:

Prediction of Movement Ratings and Deep Brain Stimulation Parameters in Idiopathic Parkinson's Disease. Kleinholdermann U, Bacara B, Timmermann L, Pedrosa DJ Neuromodulation. 2022 Nov 14:S1094-7159(22)01289-2. doi: 10.1016/j.neurom.2022.09.010. Epub ahead of print. PMID: 36396526.

Ort, Datum, Unterschrift Doktorand

Die Hinweise zur Erkennung von Plagiaten habe ich zur Kenntnis genommen.

Ort, Datum, Unterschrift Referent